

Activité Pharmacodynamique
de l'Acide Aspartique sur le cœur isolé.
Intérêt en clinique humaine
dans le traitement de l'Infarctus du Myocarde

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
le 12 Février 1962
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Michel TAPIN

Ancien Externe des Hôpitaux

Moniteur de Pharmacologie

né le 26 Décembre 1934 à Bar-le-Duc (Meuse)

Examineurs
de Thèse

{	MM. LOUYOT, Professeur.	Président
	ARNOULD P., Professeur.	Juges
	LAMARCHE, Professeur agrégé ...	
	LARCAN, Professeur agrégé ...	

BAR-LE-DUC
IMPRIMERIE DU BARROIS
1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Activité Pharmacodynamique de l'Acide Aspartique
sur le cœur isolé. Intérêt en clinique humaine
dans le traitement de l'Infarctus du myocarde**

**Activité Pharmacodynamique
de l'Acide Aspartique sur le cœur isolé.
Intérêt en clinique humaine
dans le traitement de l'Infarctus du Myocarde**

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 12 Février 1962

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Michel TAPIN

Ancien Externe des Hôpitaux

Moniteur de Pharmacologie

né le 26 Décembre 1934 à Bar-le-Duc (Meuse)

Examineurs
de Thèse

{ MM. LOUYOT, Professeur. Président
ARNOULD P., Professeur . . .
LAMARCHE, Professeur agrégé } Juges
LARCAN, Professeur agrégé... }

BAR-LE-DUC
IMPRIMERIE DU BARROIS
1962



UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. A. BEAU.

Assesseur : M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires :

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires :

MM. BOUIN, JACQUES, JEANDELIZE, FRUHINSHOLZ
SANTENOISE, CHAILLET-BERT, HAMANT, BINET, ABEL,
CAUSSADE, MUTEL, FRANCK.

Professeurs :

Anatomie.....	M. BEAU
Anatomie pathologique.....	M. FLORENTIN
Chimie biologique.....	M. WOLFF
Bactériologie et Parasitologie.....	M. HELLUY
Clinique chirurgicale A.....	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B.....	M. BODART
Clinique gynécologique.....	M. BERTRAND
Clinique médicale A.....	M. MICHON P.
Clinique médicale B.....	M. KISSEL
Clinique médicale infantile.....	M. NEIMANN
Clinique obstétricale.....	N...
Clinique ophtalmologique.....	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	M. GRIMAUD
Clinique stomatologique.....	M. GOSSEREZ
Clinique de la tuberculose.....	M. LAMY
Clinique des voies urinaires.....	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique.....	M. ROUSSEL
Embryologie.....	M. DOLLANDER
Histologie.....	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et climatologique..	M. MERKLEN
Hygiène et médecine sociale.....	N...
Médecine légale.....	M. HEULLY
Médecine du travail et réadaptation professionnelle et sociale.....	M. PIERQUIN
Pathologie chirurgicale.....	M. LOCHARD
Pathologie médicale.....	M. HERBEUVAL
Physiologie.....	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire.....	M. SADOUL
Physique.....	M. BURG
Stomatologie.....	M. HOUPERT
Thérapeutique.....	M. LOUYOT

Professeur à titre personnel :

Physiologie.....	M. GRANDPIERRE
------------------	----------------

Professeurs sans Chaire :

Anatomie pathologique.....	M. RAUBER
Obstétrique.....	M. HARTEMANN J.

Maitres de conférences agrégés :

Anatomie.....	M. CAYOTTE
Bactériologie.....	M. DE LAVERGNE
Carcinologie.....	M. CHARDOT
Chimie.....	M. PAYSANT

Histologie.....	M. GRIGNON
Hygiène.....	M. SENAULT
	M. DEBRY
Médecine.....	M. HARTEMANN P.
Pathologie expérimentale.....	M. LACOSTE
Pharmacologie.....	M. LAMARCHE
Physique.....	M. MARTIN J.
Physiologie.....	M. BOULANGE

Agrégés en exercice :

Chirurgie.....	M. BENICHOUX
Chirurgie.....	M. SOMMELET
Chirurgie.....	M. MICHON J.
Chirurgie.....	M. PREVOT
Chirurgie.....	M. GROSIDIER
Chirurgie.....	M. VICHARD
Dermatologie.....	M. BEUREY
Médecine.....	M. FAIVRE
Médecine.....	M. DUREUX
Médecine.....	M. SCHMITT J.
Médecine.....	M. LARCAN
Médecine légale et Médecine du Travail....	M. PERNOT
Neurologie et psychiatrie.....	M. ARNOULD G.
Neurologie et psychiatrie.....	M. TRIDON
Neuro-chirurgie.....	M. LEPOIRE
Obstétrique.....	M. RIBON
Ophtalmologie.....	M. ALGAN
Oto-rhino-laryngologie.....	M. WAYOFF
Pédiatrie et Puériculture.....	M. PIERSON M.
Pédiatrie et Puériculture.....	M. MANCIAUX

Chargés de cours :

Anatomie.....	M. PREVOT
Cardiologie.....	M. FAIVRE
Chirurgie et orthopédie infantiles.....	M. BEAU
Gériatrie.....	M. HERBEUVAL
Hématologie et transfusion sanguine.....	M. STREIFF
Maladies infectieuses.....	M. GERBAUT
Maladies mentales.....	M. HACQUARD
Médecine expérimentale.....	M. SADOUL
Ophtalmologie.....	M. CORDIER
Pathologie obstétricale.....	M. HARTEMANN J.
Physiologie obstétricale.....	M. RICHON
Psychiatrie infantile.....	M. TRIDON
Psychologie.....	M. LAXENAIRE
Sémiologie et propédeutique chirurgicales....	M. ANDRE

Agrégés libres :

Chirurgie.....	M. ARNULF
Chirurgie.....	M. ANDRE
Obstétrique.....	M. RICHON
Ophtalmologie.....	M. CORDIER

Secrétaire : M. SEUROT.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur LOUYOT
Professeur de Thérapeutique

A nos Juges,

Monsieur le Professeur P. ARNOULD
Professeur de Physiologie

Monsieur le Professeur Agrégé M. LAMARCHE
Maître de Conférences agrégé de Pharmacologie

Monsieur le Professeur Agrégé LARCAN
Professeur agrégé de Médecine

A mes Maîtres de l'External,

Monsieur le Doyen BEAU
Professeur d'Anatomie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur MICHON
Professeur de Clinique Médicale
Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur BERTRAND
Professeur de Clinique Gynécologique

Monsieur le Professeur HERBEUVAL
Professeur de Pathologie Médicale

Monsieur le Professeur Agrégé BEUREY
Professeur agrégé de Dermatologie

Monsieur le Docteur ANTOINE

Monsieur le Docteur LESURE
Chirurgien des Hôpitaux

A mes Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux.

A MON PERE,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

et A MA MERE,

En témoignage de mon immense affection et ma reconnaissance infinie.

A MA FEMME,

Ce travail est la récompense de son courage autant que le couronnement de mes études.

A MES FILLES Anne et Marie-Laurence,

En gage de ma profonde tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS,

Pour le soutien et la compréhension que j'ai toujours trouvés auprès d'eux, je les assure de mon affectueuse reconnaissance.

A MES FRERES et BEAUX-FRERES, A MES SŒUR
et BELLES-SŒURS,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS,

A la mémoire de

Madame M. GUINET,
ma Sœur

Monsieur A. ROUY,
mon Beau-Frère.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

AVANT-PROPOS

Avant de présenter ce travail, terme officiel de nos études médicales, nous sommes heureux de pouvoir exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont dirigé dans son élaboration et à tous ceux qui ont pris part à sa réalisation.

Et tout d'abord à Monsieur le Professeur LOUYOT. Connaissant l'intérêt qu'il porte à la recherche pour la pratiquer lui-même, nous sommes heureux de soutenir cette thèse devant lui. Lors de nos premiers contacts avec le malade dans son service, il nous a donné l'exemple du véritable art de la médecine, synthèse de l'authentique esprit scientifique, de la finesse du sens clinique et de l'érudition médicale.

Nous tenons à lui exprimer notre profonde et respectueuse gratitude.

Nous avons eu l'honneur de connaître Monsieur le Professeur P. ARNOULD au Laboratoire de Physiologie. Nous avons pu apprécier la clarté de son enseignement et ses qualités d'expérimentateur. Nous le remercions vivement de l'attention et de la compréhension qu'il a portées à notre étude.

Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance et de nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur Agrégé M. LAMARCHE, il y a déjà 5 ans, a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire où il nous a confié plus tard le poste de moniteur. Tout au long de nos études, il a été un guide sûr et clairvoyant. Il nous a inspiré le sujet de cette thèse, a dirigé ce travail avec énormément de bienveillance et ne nous a ménagé, ni son temps, ni sa peine. Il a bien voulu s'intéresser à notre vie familiale et rien de ce qui nous a touché ne lui a été étranger.

C'est un plaisir pour nous de lui exprimer nos vifs remerciements et de l'assurer de notre respectueuse reconnaissance.

Nous avons eu la chance de trouver en la personne de Monsieur le Professeur Agrégé LARCAN un maître bienveillant pour un sujet qui lui est cher. Il nous a aidé de ses conseils dans la préparation de cette thèse. Son érudition et sa haute conscience professionnelle ont suscité toute notre admiration.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre dévouement.

Nous sommes heureux enfin, de remercier sincèrement ceux qui nous ont témoigné un soutien et une aide précieuse.

Monsieur le Professeur P. MICHON, nous a accueilli avec bienveillance à la Clinique Médicale A et ouvert les dossiers de son service.

Monsieur le Professeur Agrégé PAYSANT a bien voulu discuter avec nous l'interprétation de certains faits biochimiques.

Monsieur le Professeur Agrégé BOULANGÉ nous a fait profiter de son expérience et facilité l'illustration de cet ouvrage.

Monsieur le Docteur GRILLIAT, Médecin des Hôpitaux, et Madame GRILLIAT furent pour nous un idéal de vie morale et familiale.

Monsieur le Docteur STREIFF, Médecin Assistant des Hôpitaux, Chargé de Cours d'Hématologie, nous aida de toute sa compétence dans l'interprétation des tracés électrocardiographiques.

Monsieur le Docteur ROYER, Assistant du Laboratoire de Pharmacologie, notre camarade, prit une part importante tant à la mise au point des techniques d'enregistrement des tracés électrocardiographiques chez l'animal, qu'à la rédaction et à la présentation de ce travail.

Enfin, il nous est tout particulièrement agréable d'exprimer notre reconnaissance à nos collaboratrices du Laboratoire de Pharmacologie, Mademoiselle De ROMEMONT et Madame JOUQUELET et du Laboratoire de Physiologie, Mesdemoiselles LOUIS et NEGRE pour leur aimable contribution à cette thèse.

Nous tenons également à remercier les Laboratoires du Docteur DEBAT qui nous ont aimablement fourni les produits utilisés pour cette étude.



INTRODUCTION

Parmi les substances agissant au niveau du myocarde, la pharmacologie classique distingue deux grandes catégories : d'une part, les excitants, c'est-à-dire les tonicardiaques, et d'autre part les inhibiteurs, c'est-à-dire les antifibrillants, leur action dépressive s'exerçant avec une certaine prédilection sur l'excitabilité du myocarde. Depuis quelques années, on a assisté à l'apparition de nouveaux produits dont l'action générale dans l'organisme s'exerce essentiellement au niveau des fonctions métaboliques organiques, et plus particulièrement des fonctions nutritives aérobies ; de tels produits ont été découverts pour différents organes, en particulier le cœur. L'intérêt thérapeutique de ces derniers n'a évidemment pas besoin d'être souligné pour un organe où les cas d'hyponutrition localisée sont fréquents en clinique à la suite de l'obturation des ramifications des artères coronaires.

C'est ainsi que LABORIT et ses collaborateurs ayant montré expérimentalement l'action défatigante générale exercée par un constituant biologique des organismes, l'acide aspartique et ses sels, signalèrent que l'on pouvait à l'aide de ces substances observer une régression des signes électrocardiographiques consécutifs à la ligature d'une branche de l'artère coronaire chez le lapin. De leur côté, des auteurs étrangers, TREZBSKI et LEWARTOWSKI (190) avaient montré que ces mêmes produits étaient capables de permettre au cœur isolé de lapin de mieux résister aux phénomènes d'anoxie. Rapprochant ces travaux, on pouvait penser que l'acide aspartique et ses sels représentent peut-être un facteur facilitant le métabolisme myocardique dans le cas d'une réduction de son alimentation en oxygène intéressant soit l'organe dans son ensemble, soit une portion limitée de celui-ci.

Si les aspartates sont aujourd'hui bien connus, tant en ce qui regarde leur toxicité que leur action défatigante sur l'organisme et si leurs utilisations cliniques ont permis depuis déjà un certain temps de se rendre compte de leur bonne tolérance par l'homme, il nous a cependant paru absolument indispensable avant d'envisager leur action dans l'évolution de l'infarctus chez l'homme, de pratiquer une importante étude expérimentale de leurs actions sur le cœur. Ce n'est qu'une fois ces essais terminés que le stade de l'étude clinique a été abordé. Ces deux grandes étapes de notre travail guideront, après un premier chapitre de rappel sur l'acide aspartique et ses sels, le plan de notre exposé.

CHAPITRE I

Généralités sur l'acide aspartique et ses sels

L'acide aspartique tire son nom d'une amide très anciennement connue, l'asparagine découverte par ROBIQUET (194) dans le suc d'asperge. Isolé par PLISSON (163), synthétisé par DESSAIGNES (41), sa présence est retrouvée dans les produits d'hydrolyse des protéines végétales par RITTHAUSEN (173), des protéines animales par KEUSSLER (88). Il est l'un des constituants le plus fréquemment mis en évidence dans la composition des protides. (122).

I. — RAPPEL BIOCHIMIQUE

I. — Caractères physiques

L'acide aspartique est un diacide monoaminé, contenant 10,53 p. 100 d'azote. De poids moléculaire 133,06, il est de saveur acide assez prononcée, ce qui le différencie de la plupart des autres amino-acides pour lesquels elle est sucrée ou fade. Il cristallise en feuillets ou prismes orthorombiques : ses cristaux fondent en tube capillaire à 270° C. Nous retiendrons ses trois principales propriétés physiques :

1. — LA SOLUBILITE

Elle est faible, de l'ordre de 0,5 p. 100 dans l'eau à 25° C. Cette particularité rend dès lors toute application thérapeutique directe impossible et oblige à recourir à ses sels.

2. — LA STRUCTURE CHIMIQUE

est la suivante $\text{COOH} - \text{CH}_2 - \underset{\substack{| \\ \text{NH}_2}}{\text{CH}} - \text{COOH}$ et ne diffère de

celle de l'acide succinique que par la substitution d'un H par un radical aminé. Le carbone α , asymétrique comme celui de la plupart des amino-acides, est responsable de deux stéréoisomères.

— une forme L correspondant à l'isomère naturel à opposer à son antipode optique non naturel.

— une forme D longtemps accusée, à tort, d'être toxique ou inactive.

Son pouvoir rotatoire fut l'objet de nombreuses études de la part des biochimistes. Pour PASTEUR, COOLE et FISCHER, il n'était qu'une question de température ou de pH. CHAIGNEAU (123) indiquait, en 1956, que l'acide L. aspartique était levogyre en solution alcaline et dextrogyre en solution acide. L'acide D. aspartique fut longtemps accusé d'être toxique et inactif : cette forme est pourtant présente dans le foie et le rein. POLONOVSKI (164-165) soulève ce problème qui actuellement n'est pas résolu.

« L'acide L⁽⁺⁾ aspartique n'est pas un substrat de la L. acidaminodehydrase et l'on ne connaît pas de L. aspartodehydrase : le tissu rénal ne contient qu'une D. asparto-déhydrase ».

Le rôle des différents isomères est peu connu. VIGNERON (196) signale que les formes racémiques ne sont pas plus toxiques que les autres formes et tout aussi actives.

3. — DISSOCIATION

L'acide aspartique comprend trois groupes ionisables : en α le carboxyle et l'amine, en β le second carboxyle.

A 25°, les constantes de dissociation sont, d'après JAVILLIER et POLONOVSKI (80) :

$$p K'_1 (\alpha - \text{COOH}) = 1,88$$

$$p K'_2 (\beta - \text{COOH}) = 3,65$$

$$p K'_3 (\alpha - \text{NH}_2) = 9,65$$

C'est donc le chef de file des amino acides « acides » : le point isoélectrique est $pH_i = 2,77$.

L'intérêt pratique de l'étude de la dissociation de ces diverses fonctions polaires réside dans la construction des courbes de titrage.

II. — Processus de synthèse

La synthèse de l'acide aspartique est relativement facile : PIRIA en 1848, l'obtenait en hydrolysant l'asparagine, intermédiaire important du métabolisme azoté des plantes, PIUTTI (162), en 1887, par réduction de l'ester diéthylique de l'acide oximino-succinique. De nos jours, plusieurs modalités de préparations relativement simples sont possibles (155).

— soit en aminant par l'ammoniac le fumarate d'éthyle (191)

— soit en substituant par l'ammoniaque son acide α halogéné ou α cétonique : l'acide oxalo acétique en particulier,

— soit à partir d'un hydrolysât protéique par passage à un sel peu soluble, l'ionophorèse ou la chromatographie le séparant facilement des autres acides aminés dicarboxyliques, selon BOULANGER (18). MOORE et STEIN (153) montrèrent qu'il se révélait par un pic situé entre celui de l'urée et de la thréonine.

III. — Sels de l'Acide Aspartique utilisés dans notre étude.

Au chapitre des propriétés physiques, nous avons vu que le principal obstacle à toute utilisation expérimentale ou thérapeutique, était la très faible solubilité de cet acide. La pharmacologie l'utilise donc sous forme de sels, en particulier potassique ou magnésien.

1. — SEL DE POTASSIUM

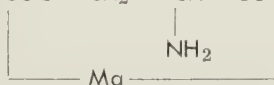
L'acide du groupement β carboxyle est substitué par un atome de K. De formule chimique $\text{KOO} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH}$,



de poids moléculaire 171,20 où le potassium en représente 22 p. 100, ce sel se présente sous forme d'une poudre blanche anhydre, très soluble dans l'eau en formant une solution d'aspect sirupeux.

2. — SEL DE MAGNESIUM

De formule probable $\text{COO} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}$



il se présente également sous forme d'une poudre blanchâtre, hygroscopique, de goût légèrement amer. Son poids moléculaire est de 155,12 où le magnésium en représente 15,7 p. 100.

IV. — Propriétés chimiques

Elles sont étroitement liées à la présence de la fonction carboxyle, de la fonction aminée ou des deux simultanées.

1. — DU GROUPE CARBOXYLE

A. — L'estérification de l'acide aspartique est utilisée pour protéger le groupement α carboxyle au cours de certains processus de synthèses peptidiques.

B. — L'aptitude toute particulière à se condenser avec les fonctions amines d'autres amino-acides est utilisée pour créer la liaison peptidique : union avec libération d'eau de la fonction α acide de l'acide aspartique avec la fonction amine d'un autre amino-acide.

C. — La réduction en alcool des esters amino-acide par le sodium dans le n butanol est également possible. Des résultats encore meilleurs sont obtenus avec les hydrures doubles de

lithium et de bore ou d'aluminium d'après FROMAGEOT (53-54) et KARRER (85).

D. — L'ammoniaque peut réagir sur le β carboxyl pour former une amide ou asparagine : c'est le principal mécanisme de mise en réserve de l'azote organique des végétaux (187-197). Cette amide est également décelée en petites quantités dans le sang où elle représente une forme atoxique de transport de la copule aminée.

2. — DU GROUPE AMINE

Les sels que donne la réaction de la fonction amine avec divers acides sont nombreux : leur importance est limitée. Il en est de même de la substitution des hydrogènes de cette même fonction par différents radicaux.

Deux réactions spécifiques de l'acide aspartique sont nettement à détacher : celle du formol dans sa forme hydratée et celle de l'acide nitreux.

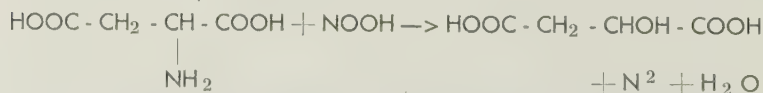
Action du formol.

Celui-ci, en plus des dérivés mono et dihydroxyméthylé qu'il peut libérer lorsqu'il agit vraisemblablement sous sa forme hydratée, permet la création de pont méthylène entre la fonction amine et celle possédant un hydrogène mobile. Lorsque ces deux fonctions appartiennent à la même molécule, le pont est intramoléculaire : c'est le cas de l'asparagine.

La réaction avec le formol est également à l'origine de la méthode de dosage titrimétrique de SOERENSEN (185) ou Formol-titration, couramment utilisée, tout au moins suivant les techniques précisées par VAN SLYKE et KIRK (193).

Action de l'acide nitreux.

L'acide nitreux en présence d'acide acétique glacial fait disparaître la fonction amine des amino-acides. Cette réaction, dite de VAN SLYKE (192), s'applique à l'acide aspartique et s'écrit de la façon suivante :



Le mesure volumétrique de l'azote dégagé peut permettre ainsi le dosage précis de l'acide aspartique dans un milieu ne contenant pas d'autres acides aminés.

3. — DES DEUX FONCTIONS SIMULTANÉES

La présence simultanée en position α d'un groupement car-

boxyle et amine permet également un dosage des acides α amino carboxyliques selon la méthode de HAMILTON et VAN SLYKE (70). La ninhydrine, en solution aqueuse bouillante, transforme l'acide aspartique en son aldéhyde inférieure ou aldéhyde malonique et libère de l'ammoniac et du gaz carbonique. La détermination de la quantité de CO_2 recueillie puis fixée sur une solution titrée de potasse permet le dosage de l'acide aspartique. Ce procédé est actuellement considéré comme le plus spécifique, après avoir éliminé les protides par défécation. La réaction à la ninhydrine produit également une solution pourpre lorsque le pH est supérieur à 4 : l'électrophotométrie, comparant l'indice colorimétrique de la solution à une échelle étalon, est une autre excellente technique de dosage de l'acide aspartique.

V. — Processus généraux de transformation biologique.

Comme les autres acides aminés, l'acide aspartique peut être dégradé par décarboxylation, désamination ou transamination. Au niveau du foie et du rein, il fait partie du cycle de l'uréogénèse, permettant d'excréter sous différentes formes atoxiques une grande quantité d'azote.

I. — DECARBOXYLATION

Par décarboxylation, l'acide aspartique donne l'alanine. L'enzyme correspondant n'a pas été caractérisé dans les tissus animaux. Par contre, une décarboxylase spécifique fut mise en évidence dans certaines bactéries. Aboutissant à l'alanine, acide aminé glycoformateur, l'acide aspartique est un fournisseur indirect par cette voie du cycle tricarboxylique.

II. — DESAMINATION

Plusieurs modes de désamination sont possibles *in vivo* et *in vitro*. Dans les plantes, un enzyme végétal ou aspartase, désamine par désaturation l'acide aspartique en acide fumarique et ammoniacque. C'est à KREBS (91), que revient le mérite d'avoir mis en évidence dans les organismes animaux que la désamination des acides α aminés était pratiquement toujours oxydative : la perte d'un groupe NH_2 transformant l'acide aspartique en acide oxalo-acétique. Les travaux de KREBS précisèrent les modalités de cette désamination-oxydation, à savoir que :

1. — La vitesse de désamination est plus considérable pour les acides aminés non naturels, de la série D que pour ceux de la série L, isomères naturels.

2. — L'enzyme responsable de la désamination ou D acide-amino-oxydase, rappelons à ce sujet que la forme naturelle des aspartates est L, peut être isolé du tissu rénal, tandis que l'on ne peut extraire que peu de L aspartodehydrogase. Elle serait, soit en quantité minime, soit intimement liée aux structures cellulaires. La large répartition de la D acide amino-dehydrogase au niveau du foie et du rein contraste avec la rareté des substrats correspondants, l'alimentation normale n'apportant qu'exceptionnellement des acides aminés de la série D, selon CACHIN et LEVY (24).

Cette désamination oxydative de l'acide aspartique, qui est donc restreinte sur le plan quantitatif, est par ailleurs réversible et permet ainsi, théoriquement du moins, le passage inverse de l'acide oxalo-acétique à l'acide aspartique.

III. — TRANSAMINATION

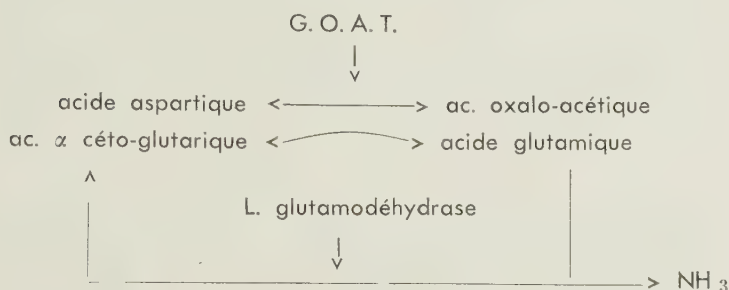
NEEDHAM (157), en 1927, observa que dans les muscles, les acides aspartique et glutamique pouvaient donner naissance à des diacides non azotés sans libération d'urée ou d'ammoniac. BRAUNSTEIN et KRITZMANN (21) mirent en évidence le transfert du groupe amine sur un acide α cétonique pour le transformer en un acide α aminé : nouveau processus métabolique décrit sous le nom de transamination (131). Cette mutation réversible de la copule NH_2 , particulièrement mobile pour les deux acides précités, nécessite la présence d'enzymes spécifiques, les transaminases ou aminophérasas de BRAUNSTEIN (20). La plus active est la glutamo-oxalo-acétique transaminase (G.O.A.T.) qui catalyse la réaction couplée suivante (25-29)



Cette réaction de transamination portant sur l'acide aspartique conduit donc en présence d'acide α céto-glutarique, intermédiaire du cycle tricarboxylique à l'acide glutamique, d'une part, et à l'acide oxalo-acétique, d'autre part :

a) L'acide glutamique, ainsi formé, pourra constituer le substrat de la L glutamo déhydrogase dont la spécificité est rigoureuse (159) et la présence reconnue dans de nombreux tissus. Il se transformera, ainsi, en acide α céto-glutarique et ammoniac utilisable par les voies de l'ammoniophanérose, de l'ammoniogénèse et de l'uréogénèse. L'acide α céto-glutarique, régénéré, pourra dès lors réamorcer la réaction de transamination, servant

d'accepteur de groupement α aminé. Le processus de dégradation des amino-acides pourra être schématisé de la façon suivante :



b) L'acide oxalo-acétique est donc le produit de la transamination de l'acide aspartique, ainsi que de la désamination oxydative, comme nous l'avons vu précédemment. Mais à l'opposé de la désamination oxydative, la réaction de transamination est extrêmement active, la transaminase étant très largement répandue : elle est également réversible. Or l'acide oxalo-acétique, on le sait, constitue un des carrefours du cycle tricarboxylique. En conséquence, le passage réversible de l'acide oxalo-acétique à l'acide aspartique explique un des mécanismes de synthèse des protides à partir des glucides et inversement.

Les travaux de BRAUNSTEIN et COHEN (28) avaient montré l'action importante de l'acide glutamique au carrefour du catabolisme azoté. Actuellement de nombreux auteurs, particulièrement TREMOLIERES (189) font de plus en plus jouer ce rôle à l'acide aspartique : l'apport de cet acide, en effet, retarde la chute de poids de rats soumis au jeûne, non par l'apport énergétique qui est minime, mais par la régénération de l'A.R.N. et de l'A.D.P. indispensables à toute survie. Parallèlement à cette place particulière à l'entrée du cycle tricarboxylique, l'acide aspartique intervient dans le métabolisme de l'ammoniaque et dans l'uréogénèse.

II. — PLACE DE L'ACIDE ASPARTIQUE DANS LE METABOLISME INTERMEDIAIRE.

Dans l'organisme, le catabolisme azoté produit beaucoup d'ammoniac. De puissants mécanismes chimiques sont chargés de le masquer, dès sa double origine, digestive ou cellulaire, et de le transporter jusqu'aux reins.

A l'échelon cellulaire, l'ammoniac est incorporé à l'acide

glutamique, capable d'accepter une fonction amine pour donner naissance à l'amide : la glutamine (3). Cette réaction, réversible d'ailleurs, mais selon le pH, nécessite la présence d'un enzyme spécifique, la glutaminase de type cérébral qui, dans les conditions normales de pH catalyse toujours la synthèse : l'hydrolyse de la glutamine n'étant possible qu'en milieu très fortement alcalin, ce qui n'est jamais rencontré in vivo. L'amide gagne dès lors la circulation générale où elle joue, à distance, le rôle de transporteur puis de donneur d'ammoniac. Au niveau du foie ou des reins, les glutaminases hépatique ou rénale, autres enzymes qui, dans les conditions de pH physiologique, catalysent la réaction d'hydrolyse, décomposent cette fois la glutamine. L'ammoniac, à nouveau libéré, est alors, soit éliminé dans l'urine, soit transformé en urée par la cellule hépatique.

L'ammoniac sous forme de groupement — NH_2 , d'origine digestive, est résorbé par le système porte où il rencontre heureusement le foie, sur qui repose la lourde responsabilité de le mettre hors d'état de nuire. Ce dérivé aminé est immédiatement capté par la cellule hépatique, qui le fixe aussitôt sur un acide du métabolisme intermédiaire : L'acide oxalo-acétique. Il résultera un autre acide, l'acide aspartique qui pourra jouer le rôle de donneur de groupement — NH_2 , régénérant ainsi l'acide cétonique initial. Cette cession s'opère au niveau d'un cycle complexe éclairci par KREBS et HENSELEIT (92) : l'ensemble de ces réactions aboutira à la synthèse de l'urée, permettant au rein d'éliminer sous cette forme une importante quantité d'azote. Ce cycle dit de l'uréogénèse est formé de trois acides aminés : l'ornithine, la citrulline, l'arginine.

A) TRANSFORMATION ORNITHINE - CITRULLINE

COHEN et GRISOLIA (30), en 1947, ont pu montrer que cette première étape nécessitait la présence d'acide glutamique. Mais, dès 1951, ils lui préférèrent un dérivé, l'acide carbamyl glutamique (68), dont l'activité est apparue nettement plus grande que celle de l'acide glutamique (L'acide carbamyl glutamique n'intervient pas directement dans la réaction de transformation de l'ornithine en citrulline où le radical carbamyl se comporte comme un simple catalyseur). D'autres acides se sont également révélés actifs, notamment l'acide carbamyl aspartique, qui serait le véritable catalyseur à la lumière de toutes récentes études (31).

En présence de CO_2 et d'ammoniac, la synthèse de la citrulline s'effectue par fixation d'un groupement — CO-NH_2 , sur l'ornithine. Cette réaction est plus complexe et s'effectue en réalité, selon FRUTON (58), de la façon suivante :

1. — Formation de carbamylphosphate aux dépens de CO_2 , NH_3 et d'ATP : cette étape nécessite la présence de Mg^{++} et d'acide carbamyl aspartique dont le mode d'action comme catalyseur est encore obscur (31).

2. — Transfert du groupement carbamylé du carbamylphosphate sur l'ornithine, ce qui donne naissance à la citrulline en présence d'un enzyme, la carbamyltransférase de REICHARD (170).

B) FORMATION DE L'ARGININE

La transformation de la citrulline en arginine est plus complexe que ne le supposaient BORSOOK et DUBNOFF (17) qui l'avaient mise en évidence au niveau du rein en présence de diacides aminés. RATNER et PAPPAS (168) éclaircissent le mécanisme de cette synthèse de l'arginine, qui consiste en un simple transfert de la fonction amine de l'acide aspartique à la citrulline : l'acide aspartique, selon ces auteurs, ne peut être remplacé par aucun autre amino-acide dans cette réaction enzymatique pouvant se simplifier en deux étapes.

— une condensation de la citrulline et de l'acide aspartique en présence d'A.T.P. et de Mg^{++} pour donner lieu à la formation d'acide argino succinique (169).

— un clivage de ce composé en arginine et acide fumarique secondairement transformé sous l'action de la fumarase en acide malique, constituant du cycle tricarboxylique.

C) L'HYDROLYSE DE L'ARGININE

L'arginine ainsi synthétisée est dès lors hydrolysée en iso-urée et ornithine, ce qui referme le cycle de l'uréogénèse. Cette transformation, qui a lieu au niveau de la cellule hépatique, nécessite la présence d'un enzyme, l'arginase et d'ion Mn^{++} selon GREENBERG (66).

L'acide aspartique constitue donc un important moyen de lutte contre les effets de l'hyperammoniémie :

1. — En permettant au niveau du foie, la détoxification de l'ammoniac produit par la flore intestinale.

2. — En facilitant, très accessoirement, le transport de ce résidu azoté sous forme non toxique.

3. — En le faisant, surtout, entrer dans le cycle de l'uréogénèse.

III. — PRINCIPALES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Nous allons rappeler succinctement les différentes propriétés de l'acide aspartique et de ses sels, au niveau de certains appareils et son action sur la fatigue.

I. — Action au niveau de l'appareil respiratoire

La respiration est l'ensemble des phénomènes qui entrent en jeu pour permettre aux tissus vivants d'absorber de l'oxygène et d'éliminer de l'anhydride carbonique. Certains ont voulu faire jouer un rôle à l'acide aspartique dans ce mécanisme.

— La modification de la consommation d'O₂ sous son influence est peu significative chez l'animal. LABORIT G. et KING le confirment en clinique humaine (96).

— L'action sur le CO₂ plasmatique semble, par contre, plus importante. Classiquement, (75), des chiens mis artificiellement en hypercapnie sont toujours l'objet d'une élévation de la pCO₂ plasmatique, d'une augmentation de volume de CO₂ expiré et d'un accroissement du rythme respiratoire. Sous perfusion d'un mélange racémique d'aspartates, LABORIT H. (105) et collaborateurs trouvent, au contraire, une baisse du CO₂ plasmatique, une diminution du rythme respiratoire et du volume ventilé.

L'excès de CO₂ plasmatique ne serait plus éliminé, selon ces auteurs, par le mécanisme habituel de la polypnée ; au contraire, l'excrétion de l'anhydride carbonique s'effectuerait

— soit par une ventilation plus efficace avec meilleure concentration de CO₂ dans l'air expiré.

— soit par une détoxification métabolique formant un dérivé de type carbamylphosphate éliminé par voie extrapulmonaire.

II. — Action au niveau du foie

La fonction antitoxique du foie est connue de longue date. Les travaux récents, sur les origines et destinées de l'ammoniaque (47-109-110), ont mis en évidence le rôle du système porte dans cette détoxification que l'on peut résumer en trois points :

1. — Le NH₃ formé par la flore intestinale ammoniogène est incorporé à l'acide oxaloacétique, constituant du cycle de Krebs. Il en résulte un acide aminé « transporteur atoxique d'ammoniac », l'acide aspartique.

2. — Cet acide s'intègre dans le cycle de l'uréogénèse où il permet la transformation ornithine - citrulline et citrulline - arginine.

3. — L'asparagine peut représenter une forme de transport non toxique mais elle n'est qu'accessoire et ne remplace jamais la glutamine.

Un certain nombre d'essais expérimentaux visant à augmenter l'ammoniémie, soit par apport exogène accru, soit par surproduction endogène, ont permis de tester l'efficacité de l'acide aspartique dans cette intoxication.

A. — L'EXCES D'APPORT EXOGENE.

Il peut se réaliser, soit par injection de Cl NH_4 , soit par ingestion de protéines.

a) *Hyperammoniémie provoquée par injection de Cl NH_4*

Le clocher de l'hyperammoniémie provoquée (69) est nettement réduit par l'administration, aux lapins en expérimentation de sels de l'acide aspartique. WEBER (203-204) constate également que certains lots d'animaux auparavant soumis à des tests à pyrogènes présentent toujours une importante ammoniémie lors de l'injection ultérieure de Cl NH_4 . L'auteur évoque la possibilité d'une incapacité hépatique de détoxification de l'ion ammonium injecté dans la circulation chez ces animaux.

b) *Hyperammoniémie par ingestion de protéines.*

Depuis longtemps on avait constaté qu'une alimentation riche en protéines (198) chez des malades graves, en particulier cirrhotiques, entraînait un certain nombre d'accidents : digestifs (diarrhée - vomissements - nausées) et psychiques (somnolence, confusion ou agitation). Ces faits cliniques, fréquents également lors de l'alimentation par sonde gastrique amenèrent LABORIT à en rechercher le mécanisme et la prévention. Soumettant des chiens à un apport massif de protéines, il remarque une élévation notable et durable de leur ammoniémie, qui retrouve sa valeur normale sous administration d'aspartates.

B. — SURPRODUCTION ENDOGENE.

La surproduction endogène de l'ammoniaque fut étudiée dans plusieurs domaines lors du choc hémorragique, lors de la fatigue menée jusqu'à épuisement, lors des atteintes hépatiques aiguës ou chroniques.

a) *Hyperammoniémie du choc hémorragique.*

Le choc hémorragique, entraînant une vasoconstriction splanchnique et spécialement porte, s'accompagne d'hyperammoniémie ; la détoxification de l'ion ammonium ne pouvant plus s'accomplir au niveau du foie anoxié, LABORIT (107) et ses collaborateurs montrèrent l'efficacité d'un mélange d'aspartates de Mg et K lors du choc hémorragique décompensé en constatant que ces sels entraînaient un retour à la normale du taux de l'ammoniémie.

b) *Hyperammoniémie de la fatigue menée jusqu'à épuisement.*

Les mêmes auteurs précédemment cités, admettant que le

syndrome d'épuisement pouvait également s'accompagner d'une vaso-constriction hépatique, constatèrent que l'ammoniémie de rats soumis à l'épreuve de nage prolongée jusqu'à épuisement était ramenée à des taux physiologiques par administration d'aspartates (103-104-106).

C. — INDICATIONS THERAPEUTIQUES QUI DECOULENT DES RESULTATS EXPERIMENTAUX.

Ces études expérimentales, qui objectivent le rôle de l'acide aspartique dans le processus de détoxification de l'ammoniaque, conduisirent certains cliniciens à rechercher d'éventuelles applications en thérapeutique humaine dans l'état d'hyperammoniémie. Les insuffisances hépatiques aiguës ou chroniques, le choc des brûlés sont apparus comme un terrain de choix.

1. — *Insuffisance aiguë et coma hépatique*

Si dans le coma hépatique, la perfusion d'aspartates facilite le retour à la normale de l'ammoniémie par formation d'urée, les causes de production accrue de radicaux NH_2 seront toutefois à combattre : toujours associée au régime hypoprotidique (152-208), à l'évacuation des éventuelles hémorragies digestives, à la désinfection intestinale inhibant la flore ammoniogène, l'administration d'aspartates peut donner des résultats encourageants. LARCAN (117) l'utilisant par perfusion endoveineuse, assiste dans 3 cas de coma hépatique sur 4 cas traités à l'amélioration rapide de la symptomatologie, au retour de la conscience et à la disparition du « flapping tremor ». L'évolution lointaine, par contre, semble peu modifiée. La prévention de l'insuffisance hépatique aiguë soit au cours de l'évolution d'une cirrhose, soit dans les suites opératoires d'une anastomose porto-cave, semble réalisée avec succès.

2. — *Choc secondaire des brûlés*

Le choc secondaire des brûlés traduit en grande partie une intoxication hépatique grave selon WEBER (97-98), et GODEFRAIND (64) admettant que les fractions globuliniques libérées au niveau des zones brûlées sont détoxifiées essentiellement au niveau du foie. Cet excès de travail pour un organe déjà amoindri par l'anoxie splanchnique (205), fait comprendre la genèse de l'insuffisance hépatique fonctionnelle au cours du syndrome secondaire des brûlés (151). WEBER rapportant diverses observations cliniques souligne l'efficacité des sels de l'acide aspartique dans la baisse du taux de l'ammoniémie secondaire. Leurs actions seront d'autant plus nettes qu'y seront associés

- un apport ionique, vitaminé et glucosé qui évitera la dégradation des substrats protéiques
- une neuroplégie profonde visant à supprimer l'anoxie splanchnique et hépatique
- un nettoyage précoce cutané, source de globulines toxiques
- une désinfection intestinale inhibant la flore ammoniogène.

3. — *Les cirrhoses*

Les aspartates peuvent être également un excellent adjuvant dans le traitement des cirrhoses hépatiques (49).

DUPIN (46), sur 6 malades hospitalisés pour hémorragies digestives au cours d'hypertension portale, secondaire à des cirrhoses ascitiques ou non, constate une baisse du taux de l'ammoniémie d'autant plus nette que la valeur de départ était plus élevée. LARCAN (117), dans une série de 19 cirrhoses éthyliques d'évolution et de gravité variables, observe une amélioration de l'état général avec reprise de l'appétit, disparition de la sensation de fatigue et stabilisation biologique dans 15 cas.

Sous traitement, les auteurs n'ont observé aucune complication hémorragique ou hépatique.

III. — **Action sur la fatigue**

De nombreux travaux sont consacrés à ce problème. LABORIT (99) et collaborateurs ont bien mis en évidence l'action défatigante exercée sur l'organisme par les aspartates. Démontrée à l'origine par le test de nage chez le rat blanc, cette activité fut confirmée directement et indirectement par différents procédés. COIRAULT (33), essayant d'interpréter le mécanisme de l'entraînement et de la fatigue résume la contraction musculaire à un échange ionique intra et extracellulaire portant sur le Na^+ et K^+ , et constate que l'aspartate de K^+ fournit les meilleurs résultats en comparaison des autres substances défatigantes utilisées jusqu'alors : retard de l'épuisement, facilité de récupération.

L'étude poursuivie par THIEBAUT (188) chez des athlètes du bataillon de Joinville et résumée dans la thèse de VIAL (195) vérifie d'ailleurs ces premiers résultats : intervenant dans les perturbations du métabolisme oxydatif ces auteurs concluent que les aspartates favorisent la repolarisation cellulaire objectivée sur le plan clinique par une récupération plus rapide, une sensation d'asthénie amoindrie et une absence de courbature. Sur le plan sportif, ils notèrent par contre l'absence d'amélioration des performances. RISPE et LUCAS (172) soumettant les

nageurs de combat à de dures épreuves de natation n'observent de leur côté aucune activité du produit.

L'absence de tests objectifs (23) et leur difficulté de mise en œuvre rend évidemment délicate toute interprétation des résultats. Les avis de nombreux auteurs concordent pour admettre le rôle favorable des sels de l'acide aspartique dans le rendement musculaire (154) par économie du combustible glucosé (82) et dans la diminution de la sensation de fatigue.

IV. — Action sur le système nerveux central

L'intoxication des centres nerveux par l'ammoniac (10) court-circuité du système porte par la circulation collatérale, est une complication fréquente de la cirrhose. Le terme aujourd'hui consacré après CONTAMIN (35) et LABADIE (95), est celui d'encéphalopathie porto-cave curable. Cet accident est curable temporairement par la thérapeutique glucosée associée à l'acide glutamique ou aspartique. WEBER et LABORIT testant l'efficacité des aspartates dans l'intoxication aiguë du rat par le Cl NH_4 , avaient déjà remarqué une protection satisfaisante contre les convulsions. Le mode d'action des acides aspartique et glutamique est complexe. KREBS (91), dès 1935, ayant montré que l'acide L glutamique abaissait la concentration en NH_3 de coupes cérébrales, émit l'hypothèse de la formation de glutamine à partir de ces deux composés. DAVENPORT (37) ensuite, voulut faire jouer à l'acide aspartique un rôle prédominant dans les phénomènes de transamination ; mais l'absence d'amélioration des résultats expérimentaux par addition de pyridoxine, produit facilitant ces phénomènes de transamination, fit rejeter cette hypothèse. La conception actuelle, selon BESSMAN (12-13) s'oriente beaucoup plus vers la notion d'un défaut d'un des substrats du cycle de Krebs que d'un appauvrissement en acide glutamique ou aspartique. La comparaison entre le mécanisme d'action des hydrazides convulsivantes étudiées par ASTWOOD (4), WILLIAMS (206) ou JENNEY (81), supposées libérer de l'ammoniac selon MAC KENNIS et WEATHERBY (134) et entre le mécanisme de l'intoxication expérimentale par le Cl NH_4 tend à prouver que l'acide aspartique agit, non comme agent de détoxification, de l'ion ammonium, mais surtout comme réanimateur cérébral lors de perturbations biochimiques (133-167). Pour LABADIE, (95) « la cellule, et la cellule cérébrale en particulier, souffre non pas tant parce qu'elle est intoxiquée au sens propre du terme, car rien d'irréparable ne s'est produit mais parce qu'elle est épuisée, parce qu'elle n'a plus la possibilité de respirer ». WEBER qui tente de préciser le mécanisme de protection de l'acide aspartique fait jouer un rôle important

au G.A.B.A., produit de décarboxylation de l'acide glutamique, dont KILLIAN (89-90), en 1960, avait observé l'abaissement significatif du taux dans le cerveau de l'animal soumis à l'administration d'isoniazide et présentant des convulsions. PURPURA (166) en souligne l'intérêt dans la régularisation des transmissions nerveuses. Selon WEBER (201), la transamination de l'acide aspartique en présence d'acide α cetoglutarique permet la formation d'acide glutamique, donnant soit la glutamine par fixation d'une partie de NH_3 , soit le G.A.B.A. par une glutamique décarboxylase, tandis que l'acide oxaloacétique également libéré relancerait le cycle tricarboxylique et éviterait ainsi son épuisement.

En définitive, l'administration d'acide aspartique aboutit à la formation de G.A.B.A., régulateur des transmissions nerveuses et d'acide oxaloacétique qui donne une impulsion nouvelle au cycle de Krebs.

L'acide aspartique par ses propriétés trouve ainsi un emploi privilégié, lors des perturbations du métabolisme de l'ammoniac sous ses diverses formes, (14) lors des modifications cellulaires apportées par l'épuisement et lors de la régulation des échanges pulmonaires dans l'hypercapnie. Le choc des brûlés, les cirrhoses décompensées, les états de fatigue, les insuffisances respiratoires, l'encéphalopathie porto-cave constituent d'excellentes indications thérapeutiques, qui ne sont évidemment pas limitatives.



CHAPITRE II

Étude expérimentale sur l'activité du cœur isolé

I. — INTRODUCTION

Les travaux de LABORIT (102-111) et de ses collaborateurs ont bien mis en évidence l'action exercée sur l'organisme par un mélange d'aspartates de potassium et de magnésium. WEBER (200-202) constate que leur administration permet d'obtenir la disparition temporaire de perturbations électrocardiographiques chez le lapin après ligature de la coronaire antérieure. Il se demande si les anomalies électriques enregistrées avant traitement ne traduisent pas un trouble du métabolisme oxydatif portant sur les échanges ioniques des cellules myocardiques du territoire coronaire ischémié. Le rôle des aspartates serait donc de prévenir ces anomalies dysmétaboliques déjà étudiées sur l'électrocardiogramme humain par LARCAN et HURIET (76-118-119).

TREZBSKI et LEWARTOWSKI, (190) enregistrant le débit coronaire et les contractions du cœur isolé de lapin perfusé par liquide de Tyrode, constatèrent que les sels de l'acide DL aspartique sont susceptibles d'accroître la résistance à l'anoxie de cet organe. Lorsque ces sels se trouvent à concentration convenable dans le milieu de perfusion, la diminution de l'amplitude des contractions cardiaques entraînées par l'arrêt de l'oxygénation du liquide apparaît beaucoup plus tardivement et s'installe de manière beaucoup plus progressive.

Nous avons étudié ce phénomène sur le cœur isolé de cobaye, essayé d'en enregistrer la traduction électrocardiographique et de montrer le rôle de l'acide salifiant ou des cations associés.

II. — LES TECHNIQUES UTILISEES

1. — Technique du cœur isolé

L'ensemble des expériences ont été conduites sur des préparations de cœur de cobaye isolé et maintenu en survie selon la classique technique de LANGENDORF (116).

Les animaux employés dans ces essais provenaient tous du même élevage. Il s'agissait d'animaux adultes, d'un poids de 350 à 400 g environ, soumis depuis au moins deux semaines au régime standard de l'animalerie du laboratoire. Ils ne subissaient aucune préparation particulière avant l'utilisation pour les tests, et nous avons employé indistinctement des mâles et des femelles, aucune différence n'ayant été observée dans les réponses pro-

venant d'animaux de sexes différents. Au moment de la préparation, l'animal était rapidement sacrifié par saignée jugulaire et le cœur prélevé en bloc après ouverture du thorax. L'organe était immédiatement placé dans une capsule contenant du liquide de perfusion chauffée à 39° et oxygéné et on le laissait effectuer quelques battements afin de le vider de son sang. Une canule en polyéthylène était alors introduite dans le fragment d'aorte, en direction du cœur et le vaisseau était ensuite lié en prenant soin que la ligature placée aussi haut que possible respecte l'abouchement des artères coronaires. Enfin la canule était immédiatement montée sur l'appareil à perfusion et cette dernière mise aussitôt en route. L'ensemble de ces manipulations demande à être effectué avec une certaine rapidité pour obtenir de bons résultats et nous n'avons systématiquement retenu que les cœurs qui avaient été préparés en moins de 2 minutes au total.

La perfusion de l'organe était faite à l'aide du classique appareillage de PALMER. Le liquide de perfusion choisi était la solution de CHENOWETH et KOELLE (26). L'oxygénation en était assuré par barbotage d'oxygène à la sortie du vase de Mariotte servant de réservoir et dont la hauteur réglable par rapport au cœur permet de déterminer la pression de perfusion de l'organe. Celle-ci est d'ailleurs vérifiée au niveau de la canule par un manomètre à mercure placé en dérivation sur le circuit. Enfin le liquide de perfusion est bien entendu maintenu à température constante, 39° dans nos expériences, par passage dans un serpentin immergé dans un bac thermostatique réglable.

Dans ces conditions, on observe une activité cardiaque qui devient régulière (63-171) après une courte phase d'adaptation et qui peut se maintenir pendant plusieurs heures sans difficultés. Au-delà de ce délai, les battements cardiaques diminuent plus ou moins rapidement d'amplitude en même temps que l'on assiste à un gonflement de l'organe par rétention d'une certaine quantité de liquide de perfusion.

L'appareil utilisé dans nos expériences comportait en réalité deux systèmes de perfusion séparés se réunissant à la sortie du bac thermostatique avant la canule cardiaque. Cette disposition présente l'avantage de permettre de passer avec la plus grande facilité d'un liquide de perfusion à un autre sans modifier les caractéristiques physiques de la perfusion du cœur isolé.

2. — Techniques d'enregistrements

A partir de la préparation ainsi réalisée deux enregistrements furent pratiqués simultanément.

Le premier est un mécanogramme de l'activité cardiaque. Celui-ci est réalisé d'une manière très facile par un simple fil qui, attaché à l'extrémité du ventricule gauche alors que la partie haute du cœur est solidement fixée au bâti de l'appareil, agit par l'intermédiaire d'un système de poulie sur une plume inscriptrice. Celle-ci est maintenue dans une position de repos par un léger ressort réglable et le montage est tel que toute systole cardiaque, entraînant un raccourcissement du diamètre longitudinal du cœur, se traduit par une traction sur la plume qui s'abaisse. Au cours de la diastole suivante, la plume regagne sa position de repos grâce au système du ressort. L'amplitude du déplacement de la plume est donc, au moins grossièrement, proportionnelle à l'amplitude de la contraction cardiaque.

Le deuxième enregistrement est celui du débit du cœur. Dans ce but, le liquide de perfusion sortant du cœur est recueilli dans un entonnoir monté sur un compte goutte électronique. Chaque goutte de liquide qui passe sur les électrodes établit un contact qui, dans le système que nous avons utilisé, entraîne l'élévation d'un cran de la plume d'un compteur totalisateur. Cette plume est ramenée régulièrement à sa position de départ, toutes les 10 secondes par exemple. On peut donc dire que sur le tracé obtenu, la hauteur de chaque dent de scie est proportionnelle au nombre de gouttes écoulées pendant 10 secondes. Si le débit augmente, les dents de scie seront plus grandes et inversement, si le débit diminue, les dents de scie du tracé seront plus petites.

Il y a lieu de considérer que dans le système de perfusion que nous avons utilisé, le liquide poussé à contre-courant par l'aorte et rencontrant les valvules sigmoïdes fermées, ne peut utiliser pour son passage que la voie des artères coronaires. Il est donc en pratique réalisé non une véritable perfusion du cœur, mais une perfusion des coronaires et il s'ensuit que le débit précédemment enregistré correspond au débit de ce système artériel. Comme la perfusion est faite sous pression constante, on peut admettre, au moins d'une manière approximative, qu'une augmentation du débit enregistré correspond à une coronaro dilatation et inversement, au moins en l'absence de variation trop importante de rythme et de la force de contraction du myocarde.

Enfin, bien entendu, les tracés ci-après exposés comprennent en plus un enregistrement de temps, réalisé ici par période de 10 secondes.

3. — Le mélange utilisé :

Nous avons utilisé, un mélange à 10 p. 100 de sels racémiques

de l'acide aspartique, tel qu'il est actuellement commercialisé et contenant :

— aspartate de K 4 p. 100 (9,1 mg de K/ml soit 0,23 mEq)

— aspartate de Mg²⁺ 6 p. 100 (9,25 mg de Mg/ml soit 0,77 mEq).

Le pH, légèrement alcalin, a varié suivant les lots entre 7,80 et 8,40. Cette variabilité étant probablement due à la présence du sel de magnésium.

Pour nos essais, nous avons dilué ce mélange à 10 p. 100 dans le liquide de CHENOWETH aux concentrations de 2-5-10-15 ou 20 ml par litre.

III. -- ACTION DU MELANGE RACEMIQUE SUR LE CŒUR ISOLÉ

Nous avons étudié tour à tour l'activité myocardique, la résistance du cœur mis en anoxie et les modifications électro-cardiographiques.

1. — Action sur la contraction cardiaque

Dans nos expériences (113), le cœur était tout d'abord mis en place selon la technique exposée, et perfusé avec la solution de CHENOWETH et KOELLE régulièrement oxygénée. La perfusion était maintenue jusqu'à ce que l'organe manifeste une activité régulière, tant du point de vue amplitude que du point de vue débit coronaire.

Lorsque ce stade était atteint, l'enregistrement était commencé et au bout de quelques minutes, nous avions recours au second système de perfusion où le liquide était de même composition, également oxygéné mais contenant en plus des concentrations variables du mélange d'aspartates. Bien entendu, la pression de perfusion comme la température du liquide étaient rigoureusement inchangées.

Dans ces conditions, on observe régulièrement peu après le début du passage de la solution contenant les produits à étudier une nette augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques. Déjà nette pour une concentration de 5 ml par litre de solution (figure 1), elle est maxima pour une teneur de 10 ml/litre (figure 2). Pour des concentrations plus élevées, de l'ordre de 15 ml/litre (figure 3), apparaît une série de contractions anormales bientôt suivies d'une nette diminution d'activité traduisant vraisemblablement une intoxication du myocarde.

Cette augmentation de l'amplitude des contractions se produit sans que le rythme ne soit sensiblement modifié. On peut donc dire qu'il y a sous l'effet des aspartates une augmentation du travail mécanique effectué par le cœur isolé.

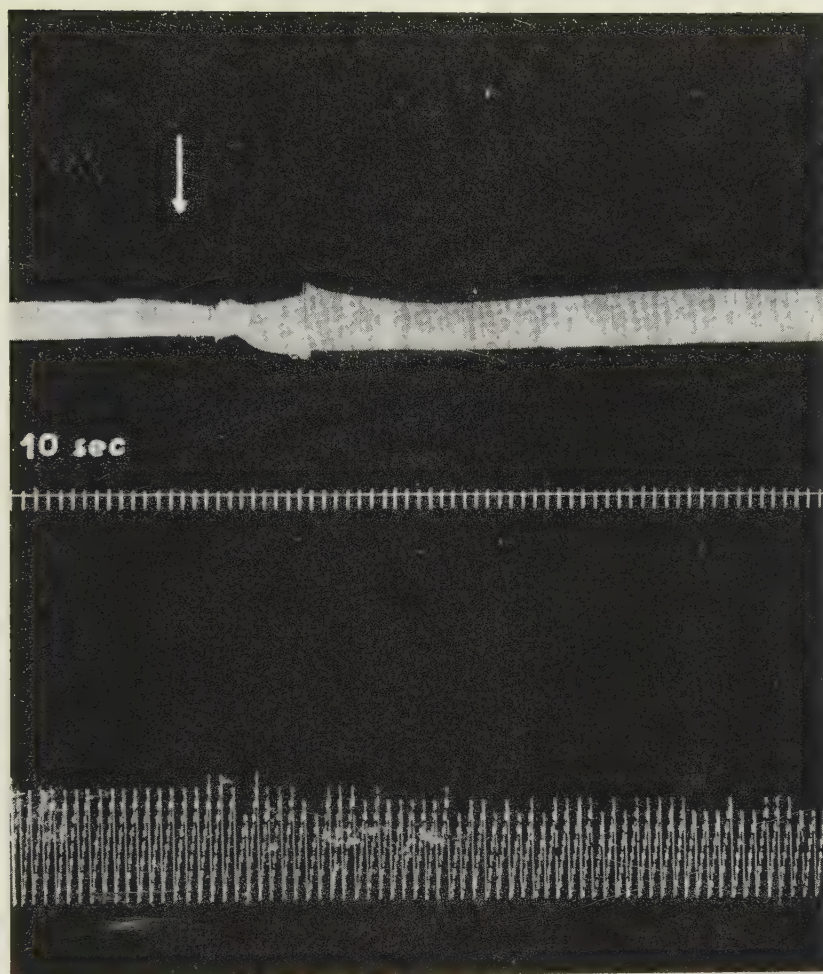


Figure 1

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

Au niveau de la flèche, addition au liquide de perfusion de 5 ml par litre de la solution d'aspartates, (45,5 mg de K, 46,2 mg de Mg et 408 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

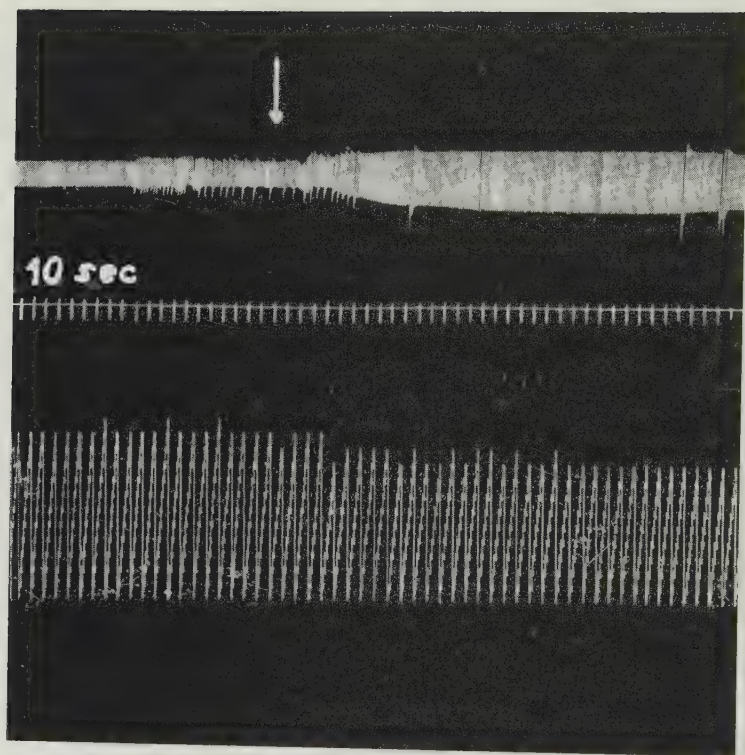


Figure 2

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

Au niveau de la flèche, addition du liquide de perfusion de 10 ml par litre de la solution d'aspartates. (91 mg de K, 92,5 mg de Mg et 816 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

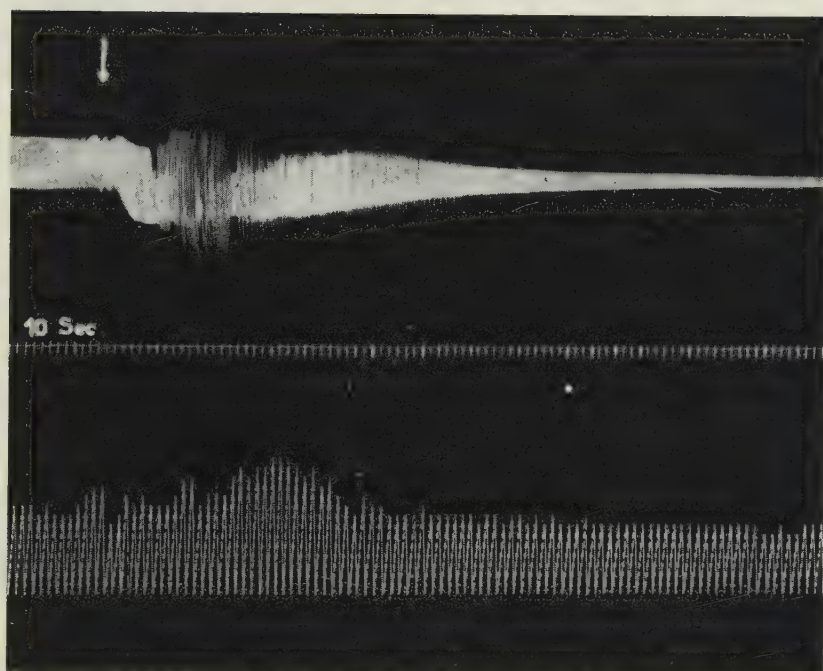


Figure 3

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

Au niveau de la flèche, addition au liquide de perfusion de 15 ml par litre de la solution d'aspartates. (136,5 mg de K, 138,7 mg de Mg et 1,22 g d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

Or il est à remarquer que cette élévation de travail s'effectue sans qu'il y ait la moindre augmentation du débit coronaire. Dans l'ensemble de nos expériences, celui-ci reste inchangé ou même montre une légère diminution sous l'effet de la perfusion contenant le mélange d'aspartates.

Cette action cardiaque s'exerce sur le cœur aussi bien fatigué que non fatigué et est liée à la présence des sels de l'acide aspartique dans le liquide de perfusion du cœur : elle ne persiste pas, en effet, lorsque la solution de CHENOWETH est de nouveau substituée à la précédente. On peut voir dans la figure 4 un enregistrement de cœur isolé qui au début du tracé, est perfusé avec la solution contenant les sels de l'acide aspartique. Le niveau de la première flèche marque le moment où ce liquide est remplacé par la solution physiologique simple : on observe rapidement une diminution de l'amplitude des contractions cardiaques qui bientôt se stabilisent à un niveau moindre. La seconde flèche indique le retour à la perfusion du début et très rapidement on peut voir l'amplitude augmenter de nouveau.

Cette action est donc étroitement dépendante des substances expérimentées, elle ne se poursuit pas lorsqu'elles sont supprimées et elle est parfaitement reproductible sans que le cœur manifeste ni accoutumance ni sensibilisation.

2. — Action sur le cœur en anoxie

Nous avons également recherché si l'addition de sels de l'acide aspartique dans le liquide de perfusion était susceptible de modifier la réponse du cœur à l'anoxie, reprenant ainsi sur le cobaye les travaux de TREZBSKI et LEWARTOWSKI (190) sur le lapin.

On sait, en effet, que l'activité du cœur isolé ne peut se poursuivre qu'à la condition que le liquide de perfusion soit régulièrement oxygéné. Si on remplace celui-ci par un liquide de même composition, mais non oxygéné, l'amplitude des contractions cardiaques diminue rapidement et le cœur peut même s'arrêter, si l'expérience est poursuivie un certain temps. Au contraire, le retour en temps voulu à la perfusion de liquide oxygéné entraîne une reprise progressive de l'activité cardiaque à un niveau proche de celui de départ. Après avoir effectué un tel essai sur un cœur isolé de cobaye, nous avons, dans un certain nombre de cas, recommencé peu après, la même expérience mais en utilisant cette fois les liquides contenant le mélange d'aspartates. La figure 5 représente un tel tracé. La portion A figure la première partie de l'expérience : une anoxie sans présence d'aspartates dans le liquide de perfusion où

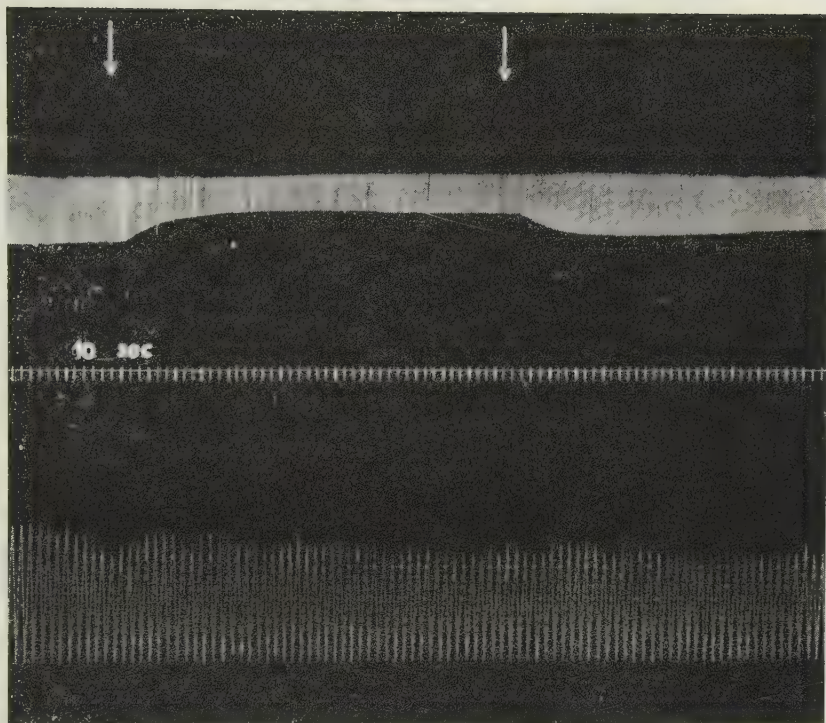


Figure 4

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

Cœur perfusé avec un liquide oxygéné avec 10 ml de la solution d'aspartates. Entre les 2 flèches, perfusion avec le même liquide oxygéné, mais sans aspartates. Le premier liquide de perfusion contient 91 mg de K, 92,5 mg de Mg et 816 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion.

l'on observe une rapide diminution de l'amplitude des contractions cardiaques, en même temps que le débit coronaire augmente très notablement. La portion B du tracé représente la même expérience réalisée une heure plus tard sur le même cœur, mais perfusé cette fois avec le liquide contenant 10 ml par litre d'un mélange d'aspartates de magnésium et de potassium. On peut voir que dans cette expérience, l'amplitude des contractions cardiaques diminue lorsque le liquide non oxygéné est utilisé, mais cette diminution se fait d'une manière beaucoup plus progressive que dans la partie A.

Pour essayer de chiffrer la protection ainsi apportée aux réactions du cœur à l'anoxie par la présence des sels étudiés, on peut mesurer l'allongement du temps mis par le cœur isolé pour diminuer des $\frac{3}{4}$ l'amplitude de ses contractions. Sur l'ensemble des expériences que nous avons réalisées, cet allongement, ainsi défini, est de l'ordre de 35 p. 100 environ. Nous avons bien entendu tenu compte dans l'établissement de cette valeur du temps mort constitué, lors du passage d'un système à l'autre, par l'écoulement du liquide restant dans les canalisations communes, à l'entrée de l'organe.

Enfin on peut observer sur ces tracés, que les sels de l'acide aspartique suppriment lors des expériences d'anoxie l'élévation normalement observée du débit coronaire, tout en entraînant l'augmentation du travail mécanique : seules des hypothèses peuvent être actuellement formulées quant au mécanisme de ce phénomène de meilleure résistance à l'anoxie sans accroissement du débit coronaire.

3. — Action sur l'électrocardiogramme

1) TECHNIQUE

L'enregistrement des activités électriques du cœur isolé a été pratiqué à l'aide d'un électrocardiographe ordinaire à inscription directe. Les électrodes étaient des fils d'argent posés directement à la surface du myocarde. Après différents essais, nous avons adopté les positions suivantes : la première électrode était placée au niveau de la base du cœur, en dedans de l'auricule droit et en avant de l'aorte, alors que la seconde était appuyée aux environs de la pointe du ventricule gauche. Dans ces conditions, on obtenait un tracé électrique qui comprenait de manière facilement identifiable les principaux accidents de l'électrocardiogramme. La pose de la première électrode était particulièrement délicate à effectuer pour obtenir l'onde P et nécessitait souvent plusieurs tâtonnements. L'enre-

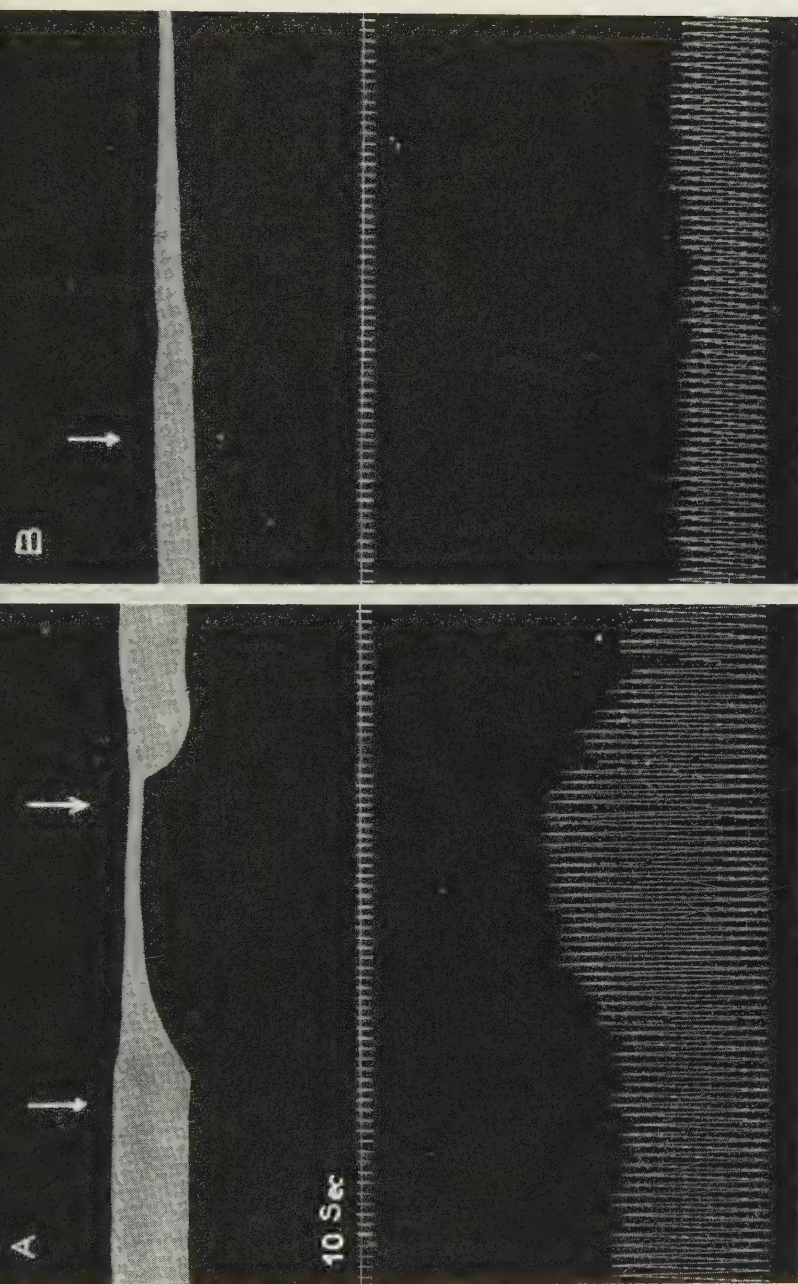


Figure 5

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

En A, perfusion entre les 2 flèches d'un liquide non oxygéné.
En B, même expérience, mais dans laquelle les liquides de perfusion oxygéné et non oxygéné contiennent 10 ml par litre de solution d'aspartates, (91 mg de K, 92,5 mg de Mg et 816 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

gistrement des tracés électriques était pratiqué directement sur l'électrocardiographe.

2) RESULTATS

L'électrocardiogramme ainsi obtenu sur le cœur isolé de cobaye se présente comme assez atypique. Il traduit toujours une souffrance myocardique. On reconnaît cependant habituellement une onde P, un complexe rapide QRS, un segment ST toujours fortement déplacé dans le sens d'une sus-dénivellation et une onde T normalement apparente qui parfois peut se confondre avec le segment ST. Cet aspect se retrouve toujours sur nos cœurs avec quelques variantes, tenant semble-t-il surtout à la position des électrodes à la surface du myocarde.

Après l'enregistrement électrique témoin, le liquide de perfusion du cœur est remplacé par la solution de même composition, également oxygénée mais contenant en plus le mélange d'aspartates. Nous avons adopté la concentration de 10 ml par litre correspondant à l'effet tonicardiaque maximum. Sous l'effet de la perfusion, le tracé initial se modifie très rapidement ; après 3 minutes déjà, le segment ST est moins sus-dénivélé 5, puis 10 minutes plus tard, le décalage de ST a totalement disparu, puisque l'on note le retour à la ligne iso-électrique de ce même segment. Un tracé, pris par amplification, objective particulièrement bien l'abolition de cette anomalie morphologique, qui correspond à un courant de lésion (Figure 6).

Ces modifications, qui traduisent une nette amélioration des phénomènes de repolarisation du myocarde, apparaissent rapidement après la mise en perfusion du mélange étudié et se maintiennent tout au long de l'expérience. Par contre, si on perfuse de nouveau le liquide ne contenant pas de sels de l'acide aspartique, on observe un retour au tracé initial dans les 10 à 15 minutes qui suivent. L'ensemble du phénomène est d'ailleurs facilement reproductible.

IV. — ETUDE DU MECANISME DE L'ACTION CARDIAQUE DES ASPARTATES.

Nos recherches antérieures nous ont permis d'observer que le mélange d'aspartates racémiques de K et de Mg exerçait sur le cœur isolé de cobaye une nette activité tonicardiaque, une résistance accrue à l'anoxie, une régularisation des troubles électriques, se traduisant essentiellement par la disparition du décalage du segment ST. Ces actions sont étroitement dépendantes de la présence des sels expérimentés : elles ne se poursuivent pas lorsqu'ils sont supprimés dans les liquides de

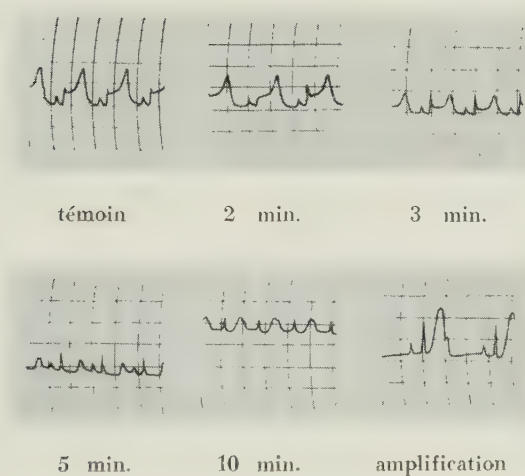


Figure 6

Electrocardiogramme de cœur isolé de cobaye perfusé avec un liquide oxygéné contenant 10 ml de la solution d'aspartates. (91 mg de K, 92,5 mg de Mg et 816 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

perfusions et sont parfaitement reproductibles. A la suite de ces expérimentations, il nous a paru intéressant de différencier les propriétés de l'acide salifiant et celles de ses cations.

Le rôle de l'ion, surtout du potassium (94), est apparu primordial à l'échelon cellulaire (100). Sa différence de répartition dans les milieux extra-cellulaires et intra-cellulaires est à la base des potentiels membranaires, d'action et de repos (36). Les travaux dans le domaine cardiaque sont nombreux (129). En 1924, CARTER et ANDRUS (2) avaient signalé l'importance du gradient potassique dans les variations de l'E.C.G., qui représente la somme de nombreux potentiels membranaires. BELLET (6-7-8-9), interprétant l'E.C.G. au cours de perturbations métaboliques, schématisa deux variétés de tracé : un tracé dit d'hyperkaliémie, un tracé dit d'hypokaliémie (186). Les Nancéiens MICHON, LARCAN, HURIET, STREIFF (120-149) consacrent à cette question une monographie et de multiples publications : ils signalent que certaines modifications nettes du gradient $\frac{K_i}{K_e}$ peuvent s'accompagner d'anomalies électriques pseudo-infarctoides. Ces désordres régressent, d'ailleurs, sous l'influence de perfusions de produits métaboliques.

Nous avons ensuite cherché à déterminer le mécanisme de l'action cardiaque des aspartates. Les expérimentations sur le cœur isolé furent reprises en additionnant au liquide de CHENOWETH un mélange racémique de glutamates de K et Mg, en proportion identique. Puis nous avons séparément étudié les sels potassiques et magnésiens du mélange d'acide D L aspartique et ceux de l'acide L⁺ aspartique.

1) L'action est bien due aux aspartates : Essai des glutamates.

A l'aide des techniques précédemment rapportées, nous avons d'abord recherché sur le cœur isolé de cobaye l'action de l'addition au liquide de perfusion de différentes concentrations d'un mélange racémique de glutamates de potassium et de magnésium, qui introduit dans la perfusion des ions K^+ et Mg^{++} sous une autre association. Nous avons choisi les sels de l'acide glutamique, car cet acide est l'homologue supérieur de l'acide aspartique avec lequel il ne diffère que par la présence d'un groupement — CH_2 — sur le maillon central.

Nous avons utilisé un mélange à 10 p. 100 de même concentration ionique que celui d'aspartates comprenant :

4 p. 100 de glutamate de potassium

6 p. 100 de glutamate de magnésium

A. — *Etude de la contraction cardiaque.*

Aux doses faibles et moyennes, correspondantes à celles de la solution d'aspartates nous ayant donné une nette activité tonicardiaque, les glutamates se sont montrés dénués de toute action sur le fonctionnement du cœur isolé.

Aux doses fortes, de l'ordre de 20 ml/l (correspondant dans le liquide de perfusion à 800 mg/l de glutamate de potassium et 1.200 ml/l de glutamate de magnésium), le cœur présente un ralentissement important, des troubles du rythme apparaissent et l'arrêt cardiaque se produit souvent très brutalement. Ces manifestations peuvent être rapportées à une toxicité propre du potassium sur le myocarde.

B. — *Etude du cœur en anoxie.*

Il a ensuite été recherché l'action de l'addition de la solution de glutamates au liquide de perfusion sur les réactions du cœur à l'anoxie. Réalisées dans les mêmes conditions techniques que celles décrites lors des précédents essais, avec la solution d'aspartates, ces expériences n'ont mis en évidence aucune modification des réactions du cœur isolé à l'anoxie, sous l'influence du liquide de perfusion contenant des doses faibles ou moyennes de la solution de glutamates.

2) **Les cations jouent-ils un rôle ? Essai des deux sels du mélange.**

Il nous est tout naturellement paru intéressant de rechercher cette action cardiaque avec les constituants isolés du mélange, vérifiant ainsi le rôle propre de l'acide salifiant. Les essais furent réalisés dans les mêmes conditions que précédemment (112-114).

a) **Sels utilisés :**

Nous avons respectivement utilisé une solution à 10 p. 100 :

— d'aspartate de potassium :

1 ml contient 22,7 mg de K soit 0,60 mEq et environ 79 mg d'acide aspartique. La solution est stable et de pH constant.

— d'aspartate de magnésium :

1 ml contient 15,4 mg de Mg soit 1,28 mEq et environ 80 mg d'acide aspartique. La solution est également stable mais son pH peut légèrement varier.

Pour les essais, nous avons dilué ces solutions dans le liquide de perfusion aux concentrations habituelles de 5, 10, 15 ml par litre.

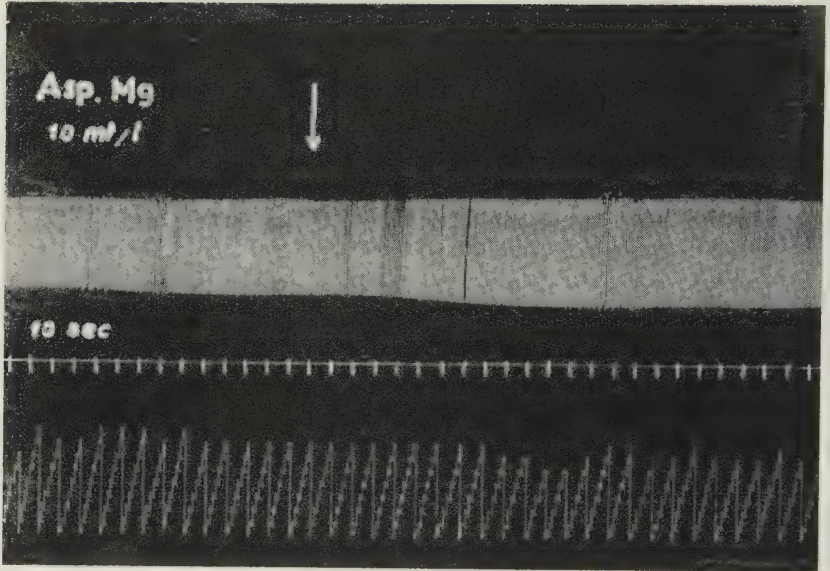


Figure 7

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

Au niveau de la flèche, addition au liquide de perfusion de 10 ml par litre de la solution d'aspartates de magnésium. (154 mg de Mg et 846 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

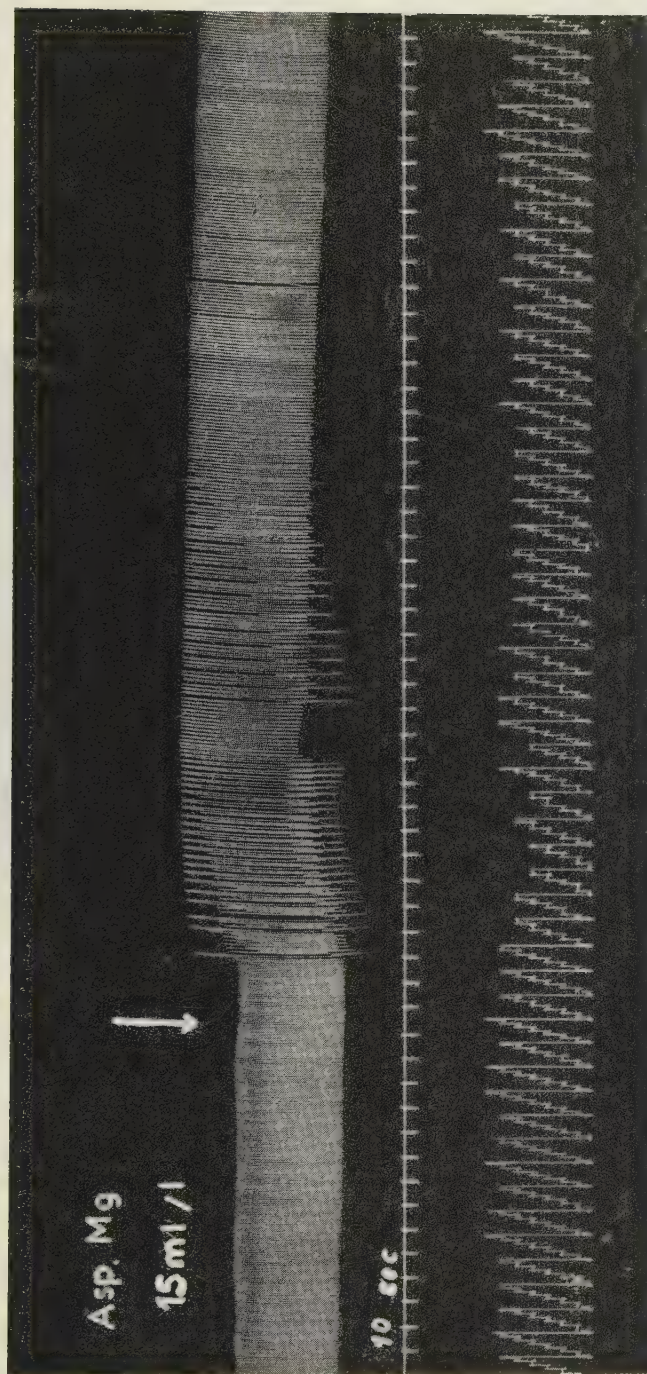


Figure 8

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

Cœur isolé de cobaye

Au niveau de la flèche, addition au liquide de perfusion de 15 ml par litre de la solution d'aspartate de magnésium. (231 mg de Mg et 1,26 g d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

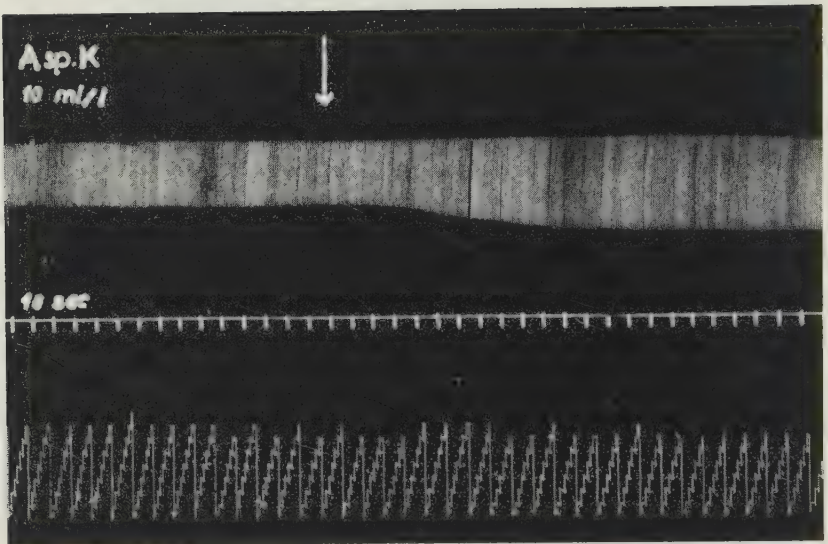


Figure 9

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)
— débit coronaire

Au niveau de la flèche, addition au liquide de perfusion de 10 ml par litre de la solution d'aspartate de potassium. (227 mg de K et 773 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

b) Résultats sur l'activité cardiaque du cœur isolé

Nous avons tout d'abord recherché l'activité de l'aspartate de magnésium seul.

1) *Aspartate de magnésium.*

A la concentration de 5 ml par litre, nous obtenons une très faible réponse sur l'activité cardiaque. Pour la dose de 10 ml par litre, correspondant à celle pour laquelle nous avons observé un effet maximum avec le mélange racémique, on n'observe qu'une légère augmentation de l'amplitude des contractions du cœur isolé (figure 7).

En augmentant la concentration à 15 ml par litre, l'effet inotrope positif devient plus important, mais après l'apparition d'une courte phase d'intoxication probable du myocarde, (141-142) traduite par de nombreuses extrasystoles (figure 8). Le débit coronaire est, comme précédemment, constant.

2) *Aspartate de potassium.*

L'aspartate de potassium fut également essayé à l'état isolé. A la concentration de 3, puis de 5 ml par litre apparaît une très légère action tonicardiaque. A la dose de 10 ml par litre de liquide de perfusion, l'effet tonicardiaque est beaucoup plus marqué qu'avec la même concentration de sel magnésium et l'effet se rapproche de celui observé avec le mélange. (figure 9). On retrouve, là aussi, une augmentation notable de l'amplitude de la contraction du cœur enregistrée par le mnécanogramme, alors que le rythme ne présente pas de variations significatives. Quant au débit coronaire, non seulement il n'augmente pas pendant la durée de l'effet inotrope positif, mais il présente plutôt une légère tendance à diminuer. On retrouve donc avec l'aspartate de potassium l'augmentation de travail du myocarde sans que celui-ci ne modifie son irrigation. Pour des concentrations élevées de l'ordre de 20 ml par litre, on note une diminution du rythme avec apparition de troubles de la conduction sous forme d'extrasystoles (87-101) : ces manifestations étant selon toute vraisemblance dues à la présence de l'ion K^+ dans le liquide de perfusion. Enfin nous avons également retrouvé avec l'aspartate de potassium l'action de protection du cœur contre les effets de l'anoxie, signalée lors des expériences antérieures avec le mélange de sels de l'acide aspartique.

c) Résultats sur l'électrocardiogramme

Après l'enregistrement du tracé électrique témoin, selon les techniques précédemment décrites, le liquide de perfusion est remplacé par la solution de même composition, également

oxygénée mais contenant en plus l'aspartate de potassium ou de magnésium. Nous avons adopté la concentration de 10 ml par litre correspondant à la réponse cardiaque maxima. Sous l'effet de cette perfusion, le tracé se modifie sensiblement.

1) ASPARTATE DE MAGNESIUM.

Sous l'effet de la perfusion d'aspartate de Magnésium, nous notons la diminution notable et même la disparition complète de l'onde type Pardee (161) et de la sus-dénivellation du segment S T. Alors que pour le tracé n° 1 la repolarisation du myocarde s'effectue incomplètement après 7 minutes, pour le second tracé cette disparition du courant de lésion s'objective particulièrement bien : En effet, après 5 minutes de perfusion d'aspartate de magnésium, le tracé est redevenu normal, le segment ST isoélectrique et l'onde T positive (figure 10).

2) ASPARTATE DE POTASSIUM.

Nous avons repris ces expériences sous perfusion d'aspartate de potassium seul. Sur le premier électrocardiogramme, nous observons la normalisation du tracé initial fortement perturbé avec courant de lésion de type onde de Pardee. Le retour à la ligne isoélectrique du segment S T s'ébauche après 7 minutes. Il sera complet après 10 minutes. Par contre, l'onde T persiste négative mais asymétrique. Sur le second tracé, l'onde T négative et pointue qui représente l'unique perturbation électrique tend à se repositiver. Après 7 minutes de perfusion d'aspartates de potassium, elle apparaît diphasique. (Figure 11).

L'action tonicardiaque, la résistance accrue à l'anoxie et la régularisation de l'E.C.G. semblent donc bien le fait de l'acide salifiant : le cation est susceptible de modifier quantitativement ces activités qui apparaissent pour des doses moindres et plus nettement marquée pour l'aspartate de potassium que pour l'aspartate de magnésium (115-184).

3) *Rôle comparé du mélange racémique et des L aspartates.*

Nous avons déjà montré l'activité pharmacodynamique sur le cœur isolé des D L aspartates de Mg et de K, ainsi que du mélange de ces deux sels. Le cation étant susceptible de modifier quantitativement cette activité de l'acide salifiant, nous nous sommes ensuite attachés au problème de savoir si les deux isomères de l'acide aspartique étaient actifs de manière identique : les formes D furent longtemps accusées d'être toxiques et inactives. Pour VIGNERON (198), au contraire, les formes racémiques ne sont jamais plus toxiques que les formes L, et en général sont mieux tolérées. Sans prendre partie d'emblée

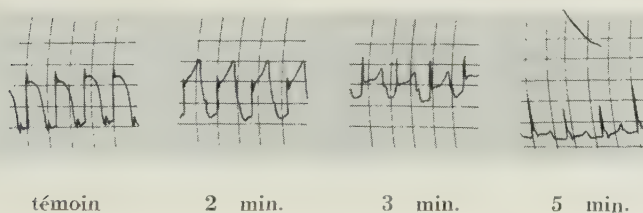
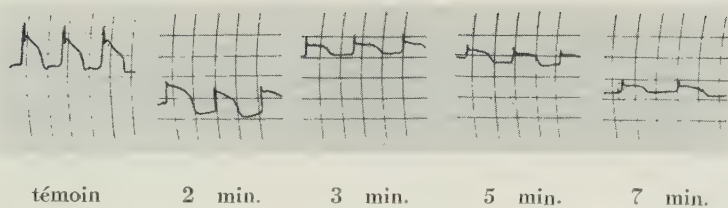


Figure 10

Electrocardiogrammes de 2 cœurs isolés de cobaye perfusés avec un liquide oxygéné contenant 10 ml de la solution d'aspartate de magnésium, (154 mg de Mg et 846 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

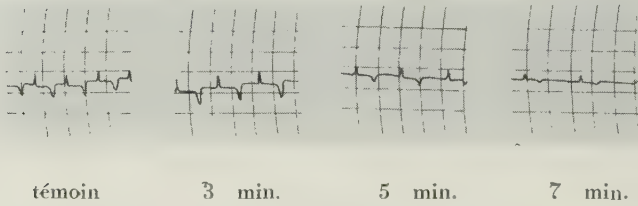
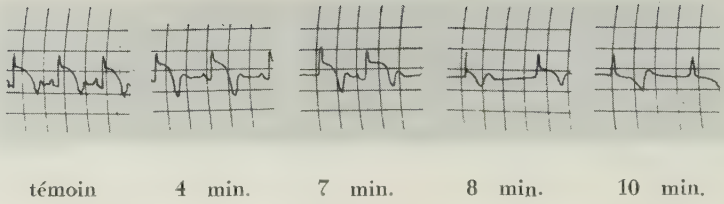


Figure 11

Electrocardiogrammes de 2 cœurs isolés de cobaye perfusés avec un liquide oxygéné contenant 10 ml par litre de la solution d'aspartate de potassium (227 mg de K et 773 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

pour l'une ou l'autre de ces théories, nous avons essayé de montrer laquelle des deux formes, à défaut des deux, étaient actives.

a) *Forme utilisée.*

Nous avons utilisé la solution à 10 p. 100 d'un sel de l'acide L^+ aspartique, n'ayant malheureusement pu nous procurer la forme D. Les concentrations dans le liquide de perfusion du cœur furent respectivement de l'ordre de 5, 10, 15, 25 ml/litre. Les sels expérimentés furent toujours ceux de K et de Mg.

b) *Les résultats.*

Quelle que soit la solution nous n'avons jamais retrouvé les actions précédemment décrites (Figures 12 et 13).

1. — *Sur la contraction cardiaque.*

A la concentration de 10 ml/litre, toujours efficace avec le mélange racémique, nous n'avons pas constaté d'augmentation de l'amplitude des contractions ou de diminution du débit coronaire. Au contraire, l'effet toxique nous est apparu pour des doses moindres, avec le L^+ aspartate de K et nous obtenons en effet avec ce sel des extrasystoles et un ralentissement cardiaque comme peut le démontrer l'enregistrement présenté figure 12, qui fut effectué à une vitesse de rotation du cylindre plus rapide.

2. — *Action sur l'anoxie et sur l'E.C.G. du cœur isolé.*

L'action de l'addition de la solution de L^+ aspartate au liquide de perfusion sur les réactions du cœur à l'anoxie fut ensuite recherchée et réalisée dans les mêmes conditions techniques que celles décrites lors des précédents essais. Ces expériences n'ont mis en évidence aucune modification des réactions du cœur mis en anoxie.

De même l'enregistrement de l'activité électrique du cœur n'a jamais révélé de normalisations aussi importantes des tracés électrocardiographiques.

Les sels de l'acide L^+ aspartique semblent dénués de toute activité cardiaque sur le cœur isolé, aussi bien sur l'amplitude de ses contractions, sur la résistance à l'anoxie que sur la régularisation de son électrocardiogramme.

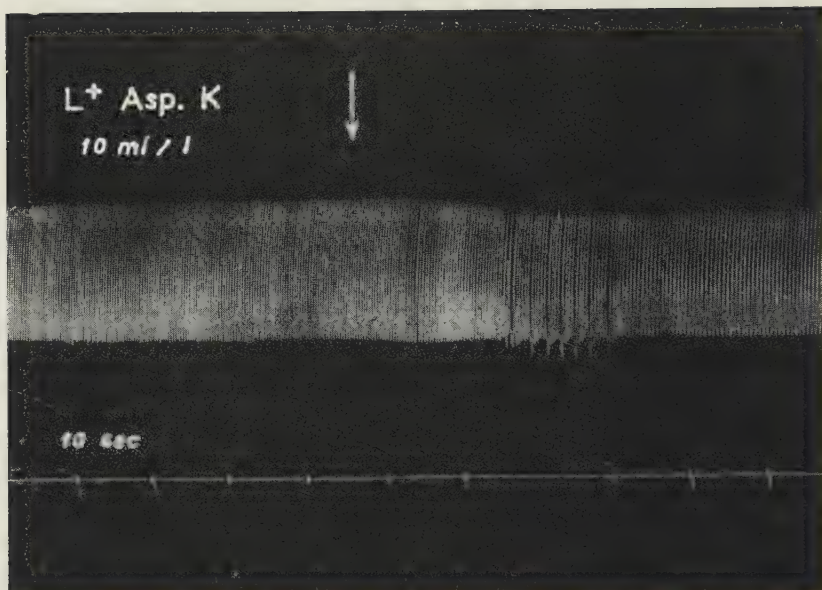


Figure 12

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé

— temps (par 10 sec.)

Au niveau de la flèche, addition au liquide de perfusion de 10 ml par litre de la solution de L+ aspartate de potassium. (227 mg de K et 773 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

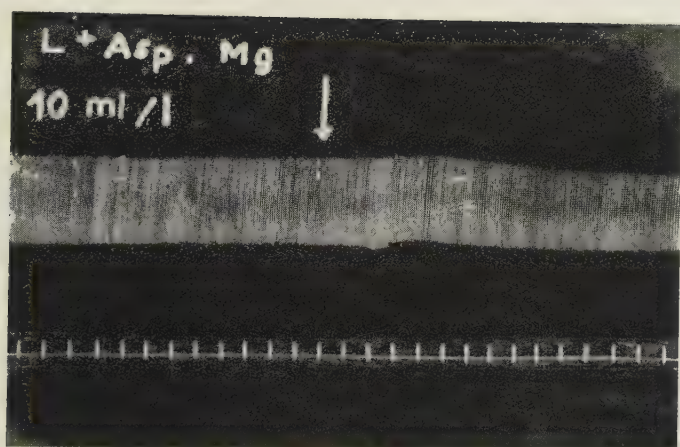


Figure 13

Cœur isolé de cobaye

De haut en bas : — mécanogramme du cœur isolé
— temps (par 10 sec.)

Au niveau de la flèche addition au liquide de perfusion de 10 ml par litre de la solution de L+ aspartate de magnésium. (154 mg de Mg et 846 mg d'acide aspartique par litre de liquide de perfusion).

CHAPITRE III

Contribution à l'étude de quelques applications en clinique cardiologique

Les différents résultats expérimentaux, obtenus sur le cœur isolé de cobaye, nous ont amenés à rechercher une application thérapeutique humaine : l'infarctus du myocarde, constitué par un foyer de nécrose cardiaque secondaire à l'anoxie brutale d'un territoire coronaire plus ou moins étendu, nous est apparu comme un excellent terrain d'étude. (126). La question, que nous avons tenté de résoudre était de savoir si les aspartates se montraient capables de modifier, d'atténuer ou de supprimer les différentes manifestations provoquées par l'anoxie.

1) Action des Aspartates sur les signes E.C.G. de l'infarctus du myocarde à propos de cinq observations.

Cette catastrophe myocardique se manifeste de multiples façons (57).

— En clinique par le tableau bien classique de l'infarctus (62-121).

— Par les signes biologiques (158).

— Par les modifications électrocardiographiques souvent caractéristiques (48).

De ces trois reflets de la souffrance myocardique, c'est l'E.C.G. qui est le plus fidèle, tant par les renseignements qu'il fournit pour le diagnostic de la lésion que par ceux qui permettent d'en déterminer le siège, l'étendue, l'intensité : En effet, ni les signes cliniques, tant la douleur, l'hypotension, le collapsus, les autres signes associés, que la biologie ne peuvent refléter aussi exactement que l'E.C.G. la physionomie de ce drame cardiaque qu'est l'infarctus. Une exception pourtant est à faire pour le dosage des transaminases, (43) épreuve qui sans être absolument spécifique, peut donner une bonne idée de l'étendue de la nécrose. Mais ce qui pour notre étude est intéressant, ce sont moins les lésions nécrotiques constituées qui demeurent invariables que les troubles ischémiques évolutifs et encore réversibles. Les différentes altérations du tracé électrique, qui apparaissent généralement au bout de quelques heures, mettent en évidence des signes (86) :

— d'ischémie myocardique : l'onde T devient moins ample ou s'inverse.

— de lésion, se traduisant par un décalage du segment S T faisant apparaître dans certains cas une onde typique en dôme dite onde de Pardee.

— de nécrose avec apparition d'une onde Q anormalement large et profonde.

Ces altérations, qui signent un infarctus récent, sont habituellement réversibles. Seule l'onde Q de nécrose conserve un aspect assez typique même au stade cicatriciel. Les autres anomalies électriques régressent dès la première semaine : l'espace ST revient peu à peu à la ligne isoélectrique en gardant un aspect curviligne alors que l'onde T réapparaît pointue et symétrique : leur vitesse de résorption constitue un élément important de pronostic permettant d'apprécier l'évolution de la cicatrisation. Celle-ci sera d'autant plus rapide que le myocarde aura moins souffert de l'anoxie ou que la thérapeutique lui aura permis de mieux la supporter. C'est ainsi que l'observation d'un certain nombre de malades porteurs d'infarctus et traités par aspartates de potassium et de magnésium montre sous l'effet de ces médications une disparition ou une atténuation plus rapide des altérations électrocardiographiques. Ces observations privilégiées ont été faites dans le Service du Professeur Michon, Clinique médicale A, Hôpital Central et sont particulièrement intéressantes sur le plan de l'E.C.G.

Observation 1.

Mme WAG. Paulette âgée de 59 ans ne présentait aucun antécédent particulier, en dehors de quelques troubles fonctionnels en rapport avec une hypertension artérielle modérée. Elle fut adressée le 21-1-1959 à 12 heures pour une douleur constrictrive brutale, intense de la région rétrosternale associée à un collapsus cardio-vasculaire important. Il existait une fièvre modérée, des vomissements abondants, une pâleur des téguments et l'auscultation cardiaque permettait de déceler un très léger souffle systolique avec assourdissement des bruits. Le reste de l'examen clinique était entièrement normal.

L'E.C.G. pratiqué d'urgence, confirmait les soupçons cliniques d'infarctus du myocarde et révélait les anomalies suivantes : une discrète onde Q de nécrose en D₁-VL, un segment ST sus-dénivelé et une onde T négative dans ces mêmes dérivations. En précordiales, une ischémie de localisation essentiellement postérieure. La constatation de cet infarctus de la paroi antérieure du ventricule gauche à un stade précoce imposait le traitement suivant : Néosynéphrine, anticoagulants, morphine et perfusion de sérum lévulosé à 30 p. 100. Pour la première fois, deux ampoules d'aspartate de potassium furent ajoutées dans la perfusion sans attendre les résultats du bilan biologique. Celui-ci a permis de mettre en évidence les seules anomalies suivantes : VS accélérée à 17 mm par heure, taux des transaminases G.O. à 51 unités, polynucléose à 13.000 à la numération sanguine. Quelques traces d'un sucre réducteur étaient décelées par ailleurs dans le culot des urines.

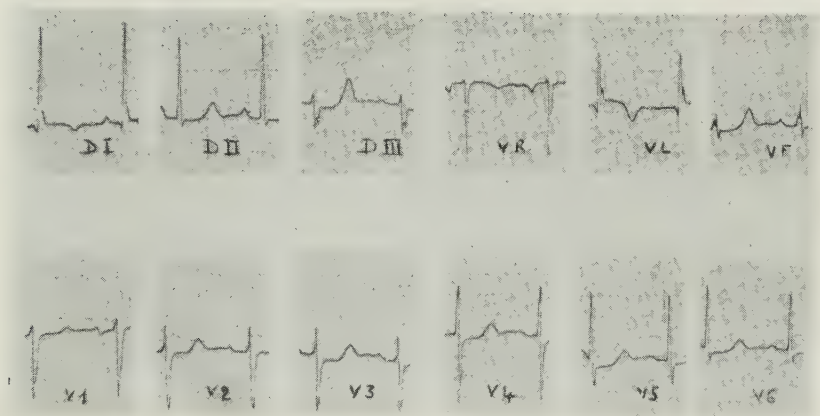


Figure 14

Observation 1. — 21-1-59 à 12 heures.

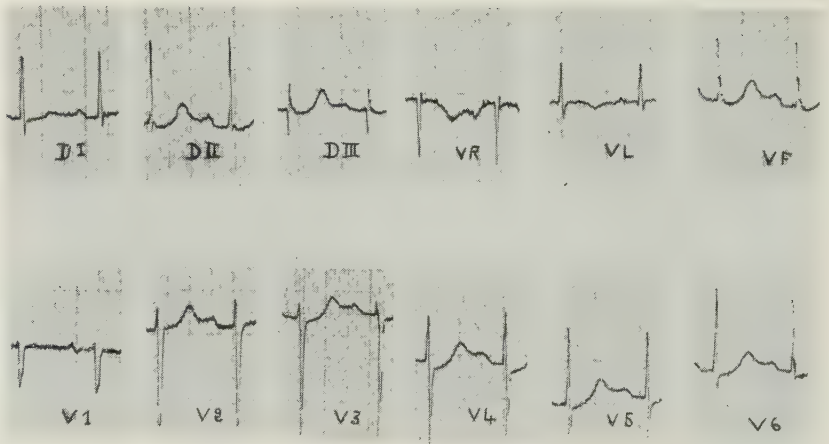


Figure 15

Observation 1. — 21-1-59 à 19 heures.

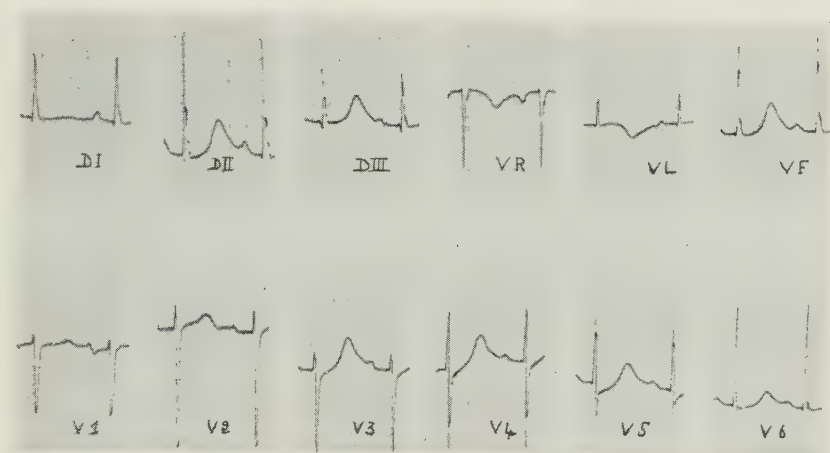


Figure 16

Observation 1. — 22-1-59 à 11 heures.

Le soir à 18 heures, l'état de la malade s'était amélioré : la douleur avait cédé, le collapsus périphérique s'était atténué et la tension était passée de 7 de maxima à 9. Un nouvel E.C.G. pratiqué, totalement différent de celui du matin, montrait une disparition complète des signes électriques d'ischémie-lésion. L'axe du cœur, primitivement Q_1-S_3 était devenu de type S_1-Q_3 , et ne représentait pas la seule modification. L'image de l'onde Q de nécrose était disparue en D_1-VL , tandis que le segment ST était de nouveau isoélectrique. Seule une onde T négative subsistait en VL. Les variations les plus importantes portaient donc sur le courant de lésion. Le changement d'axe électrique du cœur pouvait être interprété par le fait que la nécrose pouvait dissimuler l'axe véritable en vertu de la propriété du trou électrique.

Le lendemain, soit 24 heures après l'entrée, l'état clinique était toujours satisfaisant : la tension artérielle était remontée à 11 de maxima. Sur l'électrocardiogramme, il n'existait aucune anomalie du segment ST. L'onde T isolée en VL persistait toujours négative. L'apparition d'une discrète poussée diabétique avec hyperglycémie modérée à 1,23 g mais surtout avec une glycosurie et cétonurie nécessitait l'addition de 70 unités d'insuline aux solutions perfusées.

Le 23-10-59, l'état diabétique s'aggravait et une acido-cétose irréductible devait emporter la malade. Le dernier E.C.G. pratiqué peu avant le décès devait prouver que celui-ci n'était pas dû à une extension des lésions cardiaques. Bien au contraire, une onde T ischémique en VL, isolée, constituait l'unique séquelle électrique de l'infarctus initial.

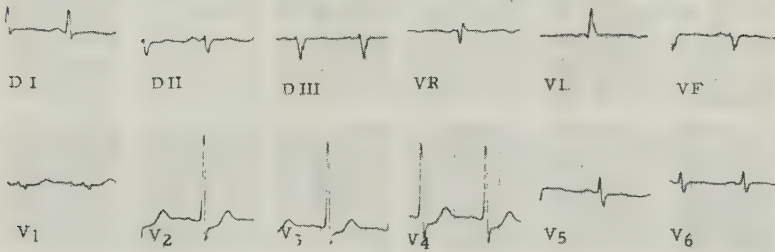
Observation 2.

Mr GO. Louis, âgé de 62 ans, ne signalait aucune manifestation morbide dans ses antécédents. Depuis quelques mois, pourtant, il éprouvait à l'effort une dyspnée modérée et une sensation désagréable d'oppression thoracique.

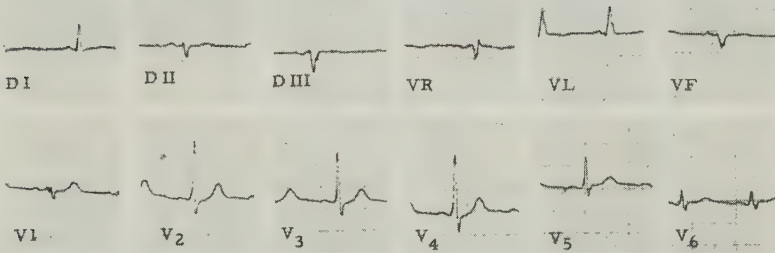
Le 14-11-1961, apparaissait une violente douleur constrictive de la région épigastrique irradiant le long du bras gauche. La tension artérielle chutait modérément à 14/8 alors que précédemment, son maximum était de 18.

A son entrée au service, le 16-11-61, l'examen était sensiblement normal et l'on pouvait même espérer l'absence d'infarctus du myocarde. L'E.C.G. pratiqué à 12 heures ne montrait que des signes d'ischémie lésion, traduits par une sous-dénivellation de ST dans les dérivations précordiales moyennes, V_2 à V_4 .

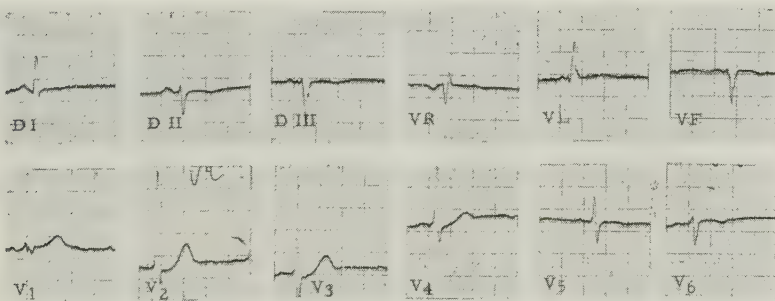
Le malade fut traité comme un infarctus par anticoagulants, cocktail de Phénergan — Dolosal — Largactil durant 2 jours. L'Aspartat fut administré sous forme de comprimés.



16-2-61 à 18 h. 15.



17-2-61 à 12 heures.



23-2-61.

Figure 17

Observation 2

Le soir nous parvenaient les premiers résultats du bilan biologique. Le taux de transaminases G.O. était élevé à 181 unités alors que les autres examens ne traduisaient que l'état inflammatoire habituel d'accompagnement : VS modérément élevés, protéine C réactive à $+3$. A la lumière de ces premiers résultats, on pouvait donc affirmer une lésion d'infarctissement. Le nouvel électrocardiogramme était plus perturbé que celui du matin : les signes d'ischémie sous épicaudique existaient plus nettement en V_2 - V_3 - V_4 . Le segment ST était franchement sous dénivé dans ces dérivations précordiales.

Le traitement n'était pas modifié, le malade continuait à prendre ses 6 comprimés d'Aspartat. Le lendemain, le tracé électrique montrait une repolarisation sensiblement normale. Sur le plan biologique, une poussée de diabète s'extériorisait par une glycosurie importante et une hyperglycémie à 2,34 g. La thérapeutique spécifique parvenait facilement à faire disparaître ces perturbations : une épreuve d'hyperglycémie provoquée pratiquée peu avant la sortie du patient révélait d'ailleurs un état paradiabétique.

Le 23-10-61, le malade n'accusait plus aucune symptomatologie cardio-vasculaire. Un nouvel électrocardiogramme était entièrement normal puisque la disparition des signes d'ischémie lésion était complète. La mise en convalescence au service annexe était dès lors décidée : aucun incident ne venait, durant ce séjour de 2 mois, perturber le repos du malade qui, à sa sortie, reprenait ses occupations antérieures.

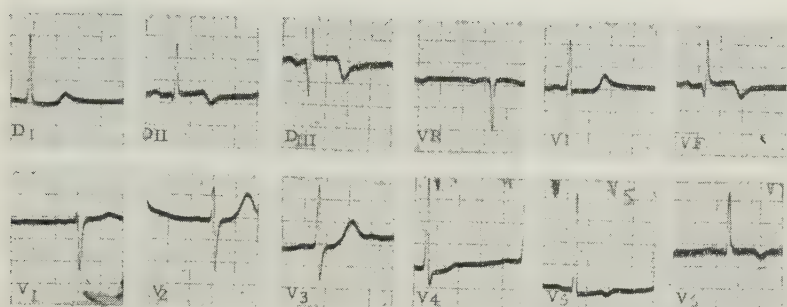
Cette observation, particulièrement intéressante, montre qu'un état pré-infarctoïde (145) avec taux élevé des transaminases et signes électriques d'ischémie-lésion (45) peut régresser rapidement sans passer au stade de nécrose.

Observation 3.

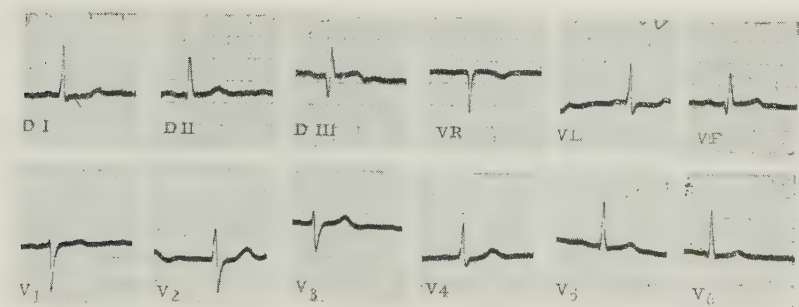
Mme MUL. Yv., 62 ans, ovariectomisée en 1952 pour kyste, avait présenté peu après une pleurésie séro-fibrineuse. Depuis 1958, elle était régulièrement suivie par son médecin traitant pour hypertension artérielle à 27 de maximum et petits signes de la série angoreuse.

Brutalement, le soir du 1-6-61, elle présentait de violentes douleurs précordiales localisées à tout l'hémithorax gauche et irradiant dans le bras correspondant. Les lipothymies, l'angoisse, les précordialgies ne s'étant pas modifiées par la prise de Trinitrine, la malade était hospitalisée.

A son entrée, la tension artérielle était chutée à 10,5/8 tandis que l'examen cardiaque montrait un rythme régulier mais rapide ainsi qu'un double souffle aortique. L'électrocardiogramme était



2-6-61.



4-6-61.

Figure 18

Observation 3

immédiatement enregistré : il existait un aspect de Q₂-Q₃-QVF alors que le segment ST était surtout susdénivélé en D₃. L'onde T était négative en D₂-D₃-VF-V₅-V₆. La présence d'un infarctus de localisation postérieure avec ischémie surcharge ventriculaire gauche, nécessitait la mise en route du traitement suivant : Héparine à la dose de 400 mg les 2 premiers jours, Tromexane et phénylbutazone. 2 ampoules d'aspartate étaient mélangées aux perfusions de sérum glucosé. Les douleurs cédaient, à notre médication, dès la première administration : à aucun moment, nous n'avons eu recours à la morphine ou à ses dérivés.

Le 4-6-61, le nouvel E.C.G. pratiqué, ne montrait qu'une persistance de l'onde Q de nécrose en D₂-D₃-VF. Les phénomènes de repolarisation étaient normaux dans ces mêmes dérivations. Au seul examen de ce dernier tracé électrique, il aurait été difficile de parler d'infarctus postérieur récent sans le dossier antérieur. Le bilan biologique, à cette époque, était strictement normal et nous pouvions dès lors envisager son placement sous surveillance médicale au service annexe. Durant ce séjour elle poursuivait son traitement : tous les symptômes régressaient. Aucune douleur n'étant survenue, elle pouvait quitter l'hôpital, ne présentant qu'un état anxieux qui devait totalement disparaître dès la reprise de ses occupations familiales.

Observation 4.

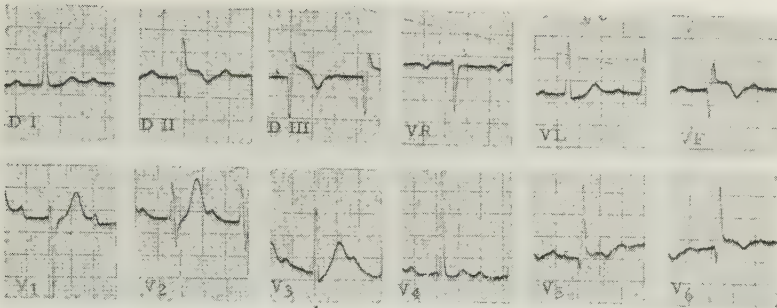
Mr GER. Geo., 43 ans, lamineur a présenté une pleurésie droite probablement sérofibrineuse en 1942 et depuis cette époque, aucun antécédant n'est à retenir.

Durant la journée du 24-10-60, le malade accusait une vive douleur du creux épigastrique, sans irradiation ni vomissements. La nuit du 25 au 26, elle se précisait, devenait continue, constriuctive, intense et se localisait nettement à l'aire précordiale avec irradiation le long du bras gauche.

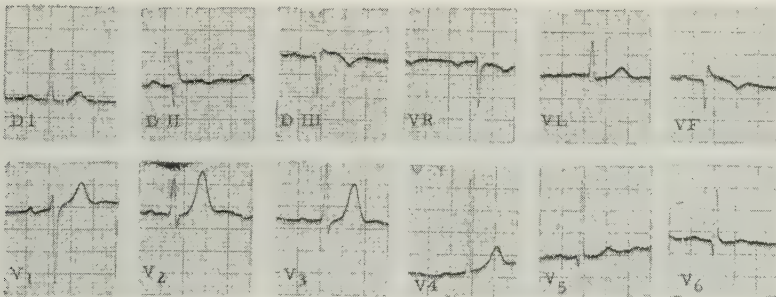
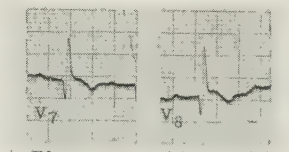
A l'entrée, l'examen montrait un discret collapsus périphérique avec pâleur et extrémités froides. La tension artérielle était chutée à 10,5/9. A l'auscultation, les bruits cardiaques étaient nettement assourdis.

Les examens complémentaires immédiatement pratiqués furent limités au dosage des transaminases dont le taux était élevé à 155 unités et à l'E.C.G. qui objectivait un infarctus postéro-latéral avec troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Le segment PR était de l'ordre de 26 à 28/100 de seconde tandis qu'une onde Q pointue et profonde apparaissait en D₂-D₃. Le segment ST était sous dénivélé, l'onde T négative dans la majorité des dérivations : D₂-D₃-VF-V₅ à V₈.



26-10-60 à 12 heures.



26-10-60 à 18 heures.

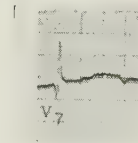


Figure 19

Observation 4

Le traitement fut dès lors immédiatement institué : anticoagulants, phénylbutazone, Effortil et soluté glucosé avec aspartates par voie intraveineuse. Le soir même, à 18 heures, les douleurs avaient disparu sans aucune thérapeutique antalgique. Un nouveau tracé électrocardiographique était enregistré : l'onde Q de nécrose persistait alors que la conduction auriculo-ventriculaire était revenue à la limite de la normale. La sus-dénivellation du segment ST avait disparu, l'onde T ne subsistait négative qu'en V_7 .

Le malade fut régulièrement suivi au service et l'on ne nota l'apparition d'aucune complication importante. Quelques précordialgies apparaissaient de façon épisodique, tandis qu'une discrète dyspnée disparaissait à l'application d'un régime sans chlorure de sodium. Après une hospitalisation de 45 jours, la sortie du malade était envisagée. Sa tension artérielle était à 13/9, le taux des transaminases à 21 unités et l'E.C.G. ne montrait plus qu'un aspect de nécrose avec des signes ischémiques très discrets. Ceux-ci étaient totalement disparus lors des visites de contrôle en décembre 1961. Dès février, le malade envisageait de reprendre son travail, les manifestations douloureuses et dyspnéiques n'étant jamais réapparues. Sur nos conseils, il acceptait cependant un reclassement professionnel, pour exercer un métier moins pénible que celui de tamineur. (42).

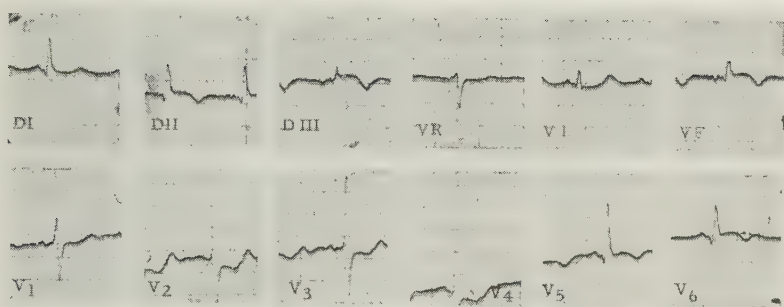
Observation 5.

Mme DOL. V., 70 ans, ne présentait pas d'antécédent particulier jusqu'en 1959 : c'est à cette date que sont survenues de fréquentes brûlures œsophagiennes dues à une petite hernie hiatale spontanément réductible.

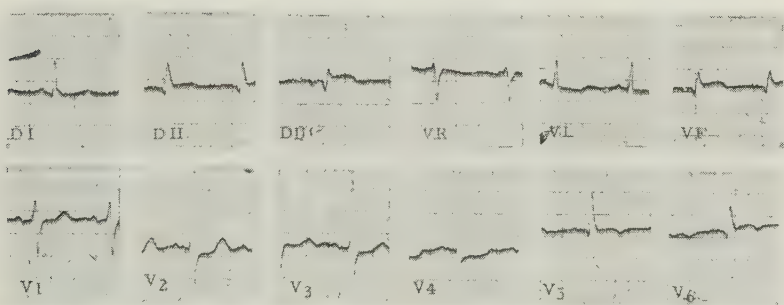
L'apparition sans prodrome le 20-V-61, d'une violente douleur précordiale, constrictive, irradiant le long du bras gauche, inquiétait le médecin traitant qui la faisait hospitaliser au service.

A son entrée, il existait un état de collapsus modéré. L'auscultation cardiaque montrait un assourdissement des bruits ainsi qu'un discret souffle systolique apexien. Malgré l'absence d'antécédents angineux on pratiquait d'emblée un électrocardiogramme. Sa lecture révélait un aspect de Q_1 - Q_2 - Q_3 -QVF, un segment ST sus-dénivélé en D_2 - D_3 -VF et sous dénivelé de V_2 à V_4 , l'onde T négative dans la majorité des dérivations. Il existait donc un infarctus postérieur récent avec ischémie sous endocardique antéroseptale.

Immédiatement, le traitement habituel était instauré : Héparine, phénylbutazone et Aspartat. Il faisait disparaître dès le premier soir la symptomatologie douloureuse et l'angoisse sans que jamais nous n'eussions recours aux opiacés.



20-5-1961



24-5-1961

Figure 20

Observation 5

Le bilan biologique qui parvenait les jours suivants était sans particularité majeure :

Transaminase G.O à 66 unités

TQ : 70 p. 100

VS à 33 mm/heure

Cholestérol à 2,40 g.

Les autres examens, urée, glycémie, hémogramme, B.W., culot étaient normaux. Le 3^e jour de l'hospitalisation, l'état de la malade était excellent. La TA modérément chutée, était redevenue à son chiffre antérieur les douleurs n'étaient point réapparues, les transaminases étaient à 11 unités. L'électrocardiogramme pratiqué le 24-5-61 traduisait une importante amélioration des signes d'ischémie sous endocardique : le segment ST moins dénivélé en D₂-D₃-VF et en pré-cordiales ébauchait un retour vers la ligne isoélectrique. Seuls les signes de nécrose postérieure subsistaient. L'administration d'Aspartat était poursuivie durant tout le séjour. Un nouvel E.C.G. enregistré le 30-5-61, soit 9 jours après l'accident coronarien montrait la persistance de l'infarctus en D₃-VF-V₅-V₆. Le segment ST était redevenu isoélectrique tandis que l'onde T en dérivations pré-cordiales était positive et franchement normale.

La cicatrisation était donc en excellente voie : notre médication l'ayant accélérée et ayant évité une extension du processus. La malade entreprenait dès lors sa convalescence (83) en service annexe où elle ne présentait aucune complication cardiaque ou angineuse. Guérie sans aucune séquelle, elle reprenait après 2 mois, ses occupations quotidiennes antérieures.

2) Place des aspartates dans la thérapeutique de l'infarctus à propos d'une série de 20 cas traités par aspartates et d'une série témoin de 25 cas :

Nous avons ensuite étudié le devenir de sujets ayant fait un infarctus du myocarde, problème délicat auquel JASINSKY (79) et MATHIVAT (139) se sont récemment consacrés, et avons cherché à en déduire certaines conclusions thérapeutiques. Selon LEGRAND (124), « l'étude de l'avenir des infarctus du myocarde n'a pas seulement pour but de prévoir l'évolution de la maladie et les chances de guérison et de survie, elle a des incidences thérapeutiques et sociales importantes pour le malade, son entourage et la société ». Il n'existe pas d'affection plus polymorphe que l'infarctus du myocarde. Déterminer ce qui revient exactement aux différentes circonstances favorisantes, tels l'âge, (175) le sexe, l'hérédité, ou aux conditions étiologiques, (71) tels l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, (128) le diabète, la

syphilis, les coronaropathies, est délicat à préciser. La gravité de l'infarctus, universellement reconnue, tient surtout aux multiples accidents graves, précoces ou tardifs, qui à tous moments peuvent abrégér l'évolution. Ces complications de la période aiguë, temps nécessaire à l'organisation de la zone nécrotique sont multiples, selon FROMENT (55) : shock immédiat, insuffisance cardiaque globale ou partielle, l'insuffisance gauche étant souvent plus brutale à type d'ictus myocardique ou œdème aigu du poumon, troubles du rythme, embolies artérielles, anevrismes, rupture du cœur. La phase dite de consolidation, elle aussi, n'est pas exempte de séquelles graves (22). Elles sont constituées selon FRIEDBERG, (51-52) de douleurs précordiales ou thoraciques, d'hypertension artérielle, hypertrophie ou d'insuffisance cardiaque, de troubles nerveux ou même de récidives. Aussi étant donné les multiples variations du tableau clinique (56), de l'évolution et des séquelles, l'influence d'une thérapeutique est-elle délicate à déterminer.

A) Modalités du traitement :

Notre contribution à ces recherches est une étude clinique portant sur 50 cas regroupés au hasard du recrutement hospitalier de la Clinique Médicale A. En raison de ce nombre, nous n'aurons pas la prétention d'en tirer des indications précises et des pourcentages valables, mais nous exposerons seulement les faits que nous avons observés et qui permettent de dégager quelques conclusions intéressantes. La technique d'administration des aspartates que nous avons adoptée a été systématiquement la suivante. Deux ampoules étaient ajoutées tous les jours aux diverses solutions de perfusion lorsqu'une réhydratation par voie intraveineuse s'imposait. Elles étaient remplacées dès que possible par la prise per os de 4 comprimés. Dans tous les autres cas, l'administration fut pratiquée d'emblée par voie orale, les patients absorbant 6 comprimés au cours de la journée. Nous avons conservé chez tous nos malades les thérapeutiques habituelles. Les anticoagulants furent administrés selon le schéma classique de LENEGRE et BEAUMONT (5-27-65-84-127) lorsque les tests de coagulation le permettaient, la phénylbutazone, la réhydratation lors du shock associée soit à l'injection intramusculaire de Néosynéphrine (16) ou d'Effortil soit à la corticothérapie, d'après ABAZA (1) ou GIRAUD et collaborateurs (59-60-61). L'antibiothérapie de couverture fut également toujours appliquée. Les sels de l'acide aspartique furent administrés dès mars 1960 aux malades qui présentaient dès l'hospitalisation un état de gravité : collapsus intense, douleur violente, infarctus de localisation étendue à la lecture de l'électrocardiogramme.

B) Etablissement des résultats :

Pour aider à la compréhension de l'exposé de nos constatations nous avons artificiellement séparé notre série d'infarctus en deux catégories : une première de 25 malades qui fut traitée selon les méthodes classiques seules (Tableau I), une seconde de 20 malades où l'Aspartat fut administré en plus des autres médications. Le tableau II représente cette seconde série. Deux aspects cliniques, douleur et choc, se sont révélés susceptibles d'être modifiés par cette nouvelle médication et nous avons essayé pour bien en représenter l'évolution de les chiffrer par un nombre d'astérisques proportionnel à leur intensité ; trois pour une intensité forte, deux pour une moyenne et une pour une faible. Nous n'avons pas jugé utile de représenter les autres anomalies, en particulier celles des examens biologiques, toujours fortement perturbés dès l'hospitalisation et variant peu les jours suivants. Le taux des transaminases G.O. qui donne une certaine idée de l'étendue du processus nécrotique, est seul figuré. Les données fournies par l'E.C.G. sont volontairement condensées. Nous avons éliminé 5 cas ininterprétables dont, 2 avec et 3 sans aspartates de malades décédés rapidement dès les premières heures sans bilan complémentaire précis. Dans un autre tableau, nous avons comparé le mode d'évolution de l'infarctus aux différents états morbides antérieurs qui le plus souvent d'ailleurs sont cardiovasculaires. Le dernier schéma récapitulatif comprend deux parties principales : une supérieure qui figure le mode de terminaison de ce drame qu'est l'infarctus et le nombre de cas observés (Tableau III). Ceux-ci sont de trois ordres :

- asystolie irréversible et œdème aigu du poumon,
 - choc d'agression, poussée d'hyperglycémie ou d'urémie,
 - aggravation ou récurrence quand un nouvel infarctus emportait le malade après une période d'amélioration trompeuse.
- Dans la partie inférieure est schématisé l'état des malades à leur sortie du service en moyenne de 2 à 6 mois après le début de l'hospitalisation ou à l'occasion d'un contrôle. Le critère de guérison complète fut le plus difficile à établir (34). Nous nous sommes basés sur l'interrogatoire, l'examen clinique, l'électrocardiogramme. (72-144). Nous avons tout particulièrement attaché une grande importance, à la lumière des travaux de MASTER (137-138) et BOURRET (19), à la récupération d'une certaine activité physique et à la modalité de reprise du travail. Nous n'avons jamais eu recours aux multiples épreuves d'anoxémie ou de consommation d'oxygène et au balistogramme de

grande valeur pour les auteurs lillois, DEBACKER et DESRUELLES (38-40).

C) Résultats

A la lumière, des observations rapportées et des classifications d'ensemble que nous avons traduites sous forme de tableaux, nous pouvons essayer de dégager la part qui revient à l'activité de l'aspartat dans les diverses améliorations cliniques et électriques que nous avons obtenues.

Action sur la douleur

Au stade aigu de l'infarctus, la douleur souvent atroce est considérablement diminuée dès les premières 24 heures, parfois même dès la première perfusion sous l'influence de l'Aspartat. Nous avons pu le démontrer dans 11 cas traités par ce produit sans aucune association avec des antalgiques opiacés ou autres : sur ce chiffre, cette douleur était particulièrement intense dans 6 cas.

Regression de l'état de choc

Nous n'avons observé, dans aucun cas de notre série, de fléchissement tensionnel étalé sur plus de 2 jours. La part qui revient à l'Aspartat dans ces résultats est impossible à déterminer : nos malades ayant toujours reçu le traitement spécifique (67) : perfusions liquidiennes dosées pour rétablir une tension satisfaisante, injections d'Effortil ou de Néosynéphrine, Corticothérapie si besoin était. Par contre, il fut toujours observé une action favorable sur l'asthénie du cardiaque et sur la symptomatologie subjective, (140) angoisse et agitation en particulier.

Normalisation des perturbations de l'E.C.G.

Une étude particulière fut consacrée à cette question dans la première partie du chapitre : Dans 8 cas, les signes électriques d'ischémie et de lésion régressent de façon nette et dans des délais plus rapides qu'habituellement, sous l'action de cette médication. Par ailleurs, les troubles du rythme et de la conduction s'améliorent dans 2 cas. (125). Un état pré-infarctoïde peut également rétrocéder sans passer au stade de nécrose. Dans une observation rapportée, nous avons, de plus, noté une disparition en 2 jours de l'onde Q de nécrose : l'explication en est délicate.

Evolution des signes biologiques

Sur le plan biologique, l'étude des transaminases sériques

Observations . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Age	57	60	71	62	72	47	47	66	58	73	61
Douleur	**	**	***	***	***	***	***	***	***	***	*
Choc	**	*	**	**	**		***	***	*	***	*
Transaminases G. O.	Non dosé	7	76	131	83	28	40	230	132	173	15
E. C. G.	Isch Post. L.	Sept.	Ant. Sep.	Sept.	Ant.	Sept.	Ant. Sep.	[Lat.	Isch.	Ant.	Pos- Isch.
Evolution	M Aggr.	G	S Doul. M.	M O.A.P	M Syn. Bio	S Doul. M.	M Asyst.	M O.A.P.	M Aggr.	M Ext.	M Aggr. O.A.

Tableau I

Malades traités s

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
72	62	55	59	61	71	66	39		78	79	61	55	48
**	***	*	***	***	**		***	**	***	***	***	***	**
*	***	**	***	**	*	**	***	***	**	***	**	**	***
124	Non dosé	Non dosé	117	18	120	38	60	177	Non dosé	68	62	28	19
Paroi V. G		Pointe		B.B.G. + Isch.	Post.	Lat. Sept.	Post.	Isch. + S. Ep	Post.	Post.	Diaph.	Ant. + Post. Inf.	Ant.
S	M	M	M	G	S	M	M	S	S	S	M	S	S
Doul. M.	Syn. bio	Ext.	Aggr.		Asyst.	Asyst.	Asyst.	Doul. M.	Asyst.	Asyst.	Rec.	Doul. I	Doul. I

schéma classique.

Observation... ..	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Âge du malade...	71	43	66	80	70	53	59	57	62	71	70	65	62	62	65	57	58	59	71	
Douleur (Disparition sans trait. spécifique)	** ●	*** ●	* ●	** ●	*** ●	***	*** ●	**	*** ●	** ●	***	***	**	** ●	** ●	*** ●	*** ●	***	***	***
Choc.	**	**	***	*		**	***		**	**	***	***		***	**	**	***	***	***	***
Transaminases G.O.	76	155	185		66	38	136	196	53	130	68	76	130	33	57	60	139	59	103	170
E. C. G.	Sept. + B.B.G. T (quel disparaît)	Post. I + cond.	Ant.	Ant.	Post. + I.S.E.	Post.	Sept. étendu	Ant. étendu	Post. + In. V. B.	Ant. S.	Post.	Post.	Isch. S. Epi	Inf.	Ant. ht.	Ant.	Post.	Ant.	Isch. Ant. et Prof	Ant Sept. et Parot hie
Evolution.....	Récid.		Asyst.	Doul M.			Asyst	Asyst.		Etat gubulaire Asyst.		§ n. bio				Asyst		§ n. bio	Aggr.	O.A.P
	M	G	S	S	G	G	M	M	G	S	G	M	G	G	G	M	G	M	M	M

Tableau II

Malades traités selon le schéma classique + Aspartat.

MALADES TRAITÉS selon le schéma classique				MALADES TRAITÉS selon le schéma classique + Aspartat			
ANTÉCÉDENTS MORBIDES				ANTÉCÉDENTS MORBIDES			
ÉVOLUTION				ÉVOLUTION			
1	Artérite-Angor (sous Anticoag.)	M	Aggravation	1	Infarctus 1957 et 1958	M	Récidive
2		G		2		G	Man. doul. épisodiques qui cèdent total. après 2 mois
3		S	Précordialgies Moy. Intensité	3	Arythmie	S	Asystolie
4	Angor	M	O.A.P. (après un mois)	4	Tumeur Mediastin	S	Douleurs scapulaires
5	Diabète	M	Urée : 2 g. - Glycémie : 3,37 g.	5	Extrasystoles	G	
6		S	Douleurs Angoreuses Moy. Intensité	6	Angor - Artérite - H.T.A.	G	
7	Epilepsie-Diabète	M	Asystolie	7	Bronchite chronique	M	Asystolie
8	Arterite-Angor	M	O.A.P.	8	Dyspnée d'effort	G	Aggravation après 8 jours
9	Ethylique	M	Aggravation	9	H.T.A. à 27	G	Anxiété qui disparaît
10	Dyspnée d'effort - Précordialgies	M	Récidive	10		S	Etat grabataire - Asystolie
11	Dyspnée d'effort	M	Aggravation et O.A.P.	11	Angor - H.T.A.	G	
12	H.T.A. : 27	S	Douleurs Angoreuses Moy. Intensité	12	Diabète	M	Glycémie sup. à 4 g.
13	Angor	M	Glycémie : 3,40 g.	13		G	
14	Inf. récent (6 mois) Diabète	M	Extension - Récidive	14		G	
15	Angor - Hyposystolie	M	Aggravation	15	Angor - Tachyarythmie - Diabète	G	Poussée d'hyperglycémie transitoire
16	Angor	G	Doul. d'int. Moy. comp. aux antérieures	16	Angor - H.T.A.	M	Asystolie
17	Arythmie - Hémiplegie	S	Asystolie et Angor	17		G	
18		M	Asystolie	18	Tachycardie - Obésité	M	Poussée diabétique irréductible
19		M	Asystolie	19	Angor - H.T.A.	M	Aggravation
20	E.O.A. vésical	S	Douleurs Angoreuses Moy. Intensité	20		M	O.A.P.
21	Infarctus 1956 - HTA 22/10	S	Asystolie				
22	Angor HTA 25/12	S	Asystolie				
23	Sorti depuis 15 j. pour Infarctus	M	Récidive - Myonécrose				
24	HTA	S	Syndr. épaule - Main intense				
25	Angor	S	Douleurs intenses				

Tableau III

a montré une chute plus rapide qu'habituellement, puisque la diminution se produit, dans quelques cas, dès la 6^e heure. Les dosages ne furent malheureusement pas pratiqués de façon régulière et nous ne pouvons en déterminer des pourcentages valables.

Prévention des complications

Avec un recul minimum de 6 mois, souvent de 2 ans, nous avons pu remarquer dans la série où furent administrés les sels de l'acide aspartique 8 cas mortels et dans la série témoin 14 cas. Le nombre plus favorable ayant surtout pour cause une diminution notable des rechutes et des poussées d'asystolie irréversible se faisant sentir avant le 15^e jour. Les complications évoluant pour leur propre compte, azotémie ou hyperglycémie n'étant évidemment jamais modifiées par ce traitement. Dans les formes graves ou secondairement aggravées, le pronostic vital immédiat est toujours aussi sombre. (74).

Diminution des séquelles

A la période des séquelles, il nous semble que les guérisons complètes ont été plus nombreuses pour les cas traités avec Aspartat, puisque nous en avons noté 2 sur les 25 cas soignés de la façon classique, soit 8 p. 100 et 9 sur la série des 20 cas traités par aspartat soit 45 p. 100, ce qui correspond à environ 6 fois plus. Parmi les autres cas ayant survécu, nous avons noté qu'il existait 3 fois moins de séquelles diverses, en particulier douloureuses : alors que dans la série témoin, il existe 6 cas de séquelles douloureuses, dont deux particulièrement intenses, un syndrome épaule main (160) nécessitant la corticothérapie (174) et un syndrome précordial hyperalgique chez qui une indication chirurgicale fut longtemps discutée ; dans la série traitée par Aspartat, on ne remarque qu'un seul cas de douleur séquelle de moyenne intensité.

Par son effet inotrope positif et l'amélioration de l'oxygénation myocardique, les sels de l'acide aspartique semblent diminuer notablement la fréquence des défaillances cardiaques au cours de l'infarctus du myocarde, en réduisent les complications tardives et en définitive améliorent le pronostic vital global (177) de cette affection.



	EVOLUTION	Sans Aspartat	Avec Aspartat
<i>Cas mortels</i>	Asystolie et O.A.P.	5	3
	Aggravation	3	2
	<i>Récidive</i>	4	1
	Syndrome d'agression biologique	2	2
<i>Cas ayant survécu</i>	<i>Guérison complète</i>	2	9
	<i>Douleurs Moy. Intensité</i>	4	1
	Asystolie	2	2
	Asystolie et Angor	1	
	<i>Douleurs intenses</i>	2	

Tableau II

CHAPITRE IV

Conclusions et mécanisme d'action des aspartates

L'apport d'acide aspartique, en dehors d'une action médicamenteuse certaine, est susceptible de présenter un rôle métabolique en favorisant le déroulement, soit des réactions biochimiques d'oxydoréduction, soit d'éventuelles réactions de suppléances capables, de fournir l'énergie nécessaire à la couverture de besoins physiologiques au repos ou à l'effort. Son activité pharmacodynamique nous est apparue dans un double domaine : lors de son étude expérimentale et dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

I. — CONCLUSION DE L'ETUDE EXPERIMENTALE

Les sels de l'acide aspartique modifient les réactions du cœur isolé de cobaye. Dans les différentes études rapportées, leur mécanisme d'action apparaît sur le rendement et la résistance du cœur d'une part, sur les altérations de l'E.C.G. d'autre part.

A. — Action sur la contraction cardiaque et la résistance du cœur à l'anoxie.

En présence d'oxygène, le rendement du moteur myocardique fut toujours supérieur sous perfusion d'aspartates. Le cœur isolé en effet augmente l'amplitude de ses contractions pour une longue durée, sans signe de souffrance apparente et sans élévation du débit coronaire. Nous sommes donc amenés à constater, que pour un apport identique de solution nutritrice, le cœur travaille mieux et plus efficacement. L'utilisation de l'oxygène par la cellule myocardique est-elle favorisée par la présence de l'acide salifiant seul ou l'énergie nécessaire à cet accroissement de travail est-elle fournie par d'autres voies biochimiques plus énergétiques ouvertes par cet acide ?

Par ailleurs, la résistance accrue du cœur mis en anoxie peut faire admettre l'intervention d'un processus chimique pouvant suppléer temporairement à l'absence d'oxygène : fournisseur d'acide oxalo-acétique, l'acide aspartique pourrait économiser le $DP\ NH_2$ durant cette anoxie myocardique aiguë.

Ces deux actions, dont le mécanisme nous échappe, sont étroitement liées à la présence de l'acide salifiant, les sels ne les modifiant que quantitativement. Si l'aspartate de K présente un rôle légèrement plus actif que celui de Mg dans l'effet tonicardiaque, nous avons constaté que les cations ne sont pas déterminants dans ce même effet : Ainsi, les ions K^+ et Mg^{++} ou le L^+ aspartate sont dénués de toute activité

sur la contraction cardiaque et sur la résistance du cœur à l'anoxie. Ces actions semblent le fait de l'acide aspartique seul et uniquement sous forme D.

B. — Action sur l'E.C.G. de cobaye.

De nombreux auteurs ont déjà signalé l'action des sels de K (93-132-207) et Mg surtout à l'état de chlorure sur l'E.C.G. Parmi les travaux expérimentaux, ceux de MAC LEAN en 1933 (135) chez le chien objectivent des altérations électrocardiographiques en fonction de la kaliémie. Les études électrocardiographiques en fonction de la magnésémie sont moins abondantes. L'administration de magnésium, selon MILLER (150) et SMITH (181) entraîne des troubles du rythme, une tachycardie suivie d'une bradycardie parfois d'un arrêt cardiaque, des troubles de la conduction, une augmentation d'amplitude des complexes QRS. A la suite de travaux récents, MERKLEN et collaborateurs (143) insistent sur la nécessité d'une hypermagnésémie considérable pour obtenir des modifications des tracés électriques enregistrés, surtout à type de dépression des centres de l'automatisme cardiaque.

La normalisation de nos tracés électriques pourrait s'inscrire en faveur de la tendance actuelle, qui fait de l'E.C.G. la traduction dynamique de phénomènes métaboliques (15-44) ; l'apport de K^+ compensant les fuites extracellulaires maintiendrait le gradient $\frac{K_i}{K_e}$ à une valeur normale (73-130). L'administration de Mg $^{++}$, selon COIRAULT (32), éviterait une fuite potassique en s'opposant à la rentrée du sodium dans la cellule. Si cette théorie actuelle est applicable dans de multiples domaines, elle ne peut ici nous satisfaire entièrement : en effet, le liquide de perfusion de CHENOWETH contient une certaine quantité d'ions K^+ et Mg $^{++}$. Nos cœurs ne sont donc jamais en hypokaliémie. Là encore, nous sommes enclins à faire jouer un certain rôle positif à l'acide aspartique dans la régulation des perturbations électrocardiographiques entraînées par la préparation de l'organe isolé.

II. — CONCLUSION DE L'ETUDE CLINIQUE

A la lumière de l'étude expérimentale, l'action favorable des aspartates sur les conséquences immédiates et tardives de l'infarctus du myocarde peut facilement s'expliquer. Lors de la suppression de l'irrigation coronaire, les aspartates augmentent tout d'abord l'amplitude de la contraction et de l'expansion diastolique, puis retardent nettement leur diminution secondaire

en s'opposant aux effets de l'anoxie. Les altérations des tracés électrocardiographiques sont également largement prévenues ou même améliorées. Il est délicat de préciser le rôle propre de l'acide aspartique ou des ions qu'il véhicule. On connaît une certaine carence potassique au cours de l'infarctus (50-156). DENNIS (39), le premier, montra que le sang veineux coronaire du myocarde ischémique présentait une teneur potassique anormalement élevée traduisant une fuite cellulaire. Pour ISERI (77), le taux de K et de Mg diminue de 50 p. 100 au niveau de la zone infarctée alors que la teneur en Na augmente parallèlement.

On conçoit aisément l'intérêt d'une rééquilibration métabolique par ces ions lors de l'infarctus du myocarde. Ces données expérimentales étudiées par SELYE (178-179-180) ont d'ailleurs été confirmées par les travaux cliniques de MADER (136), BERNSTEIN (11) et plus récemment par ceux de MICHON et collaborateurs (146-147-148).

III. — MECANISME D'ACTION DES ASPARTATES

Nous avons cherché à préciser le mécanisme d'action des aspartates au niveau de la cellule myocardique. La molécule d'acide aspartique administrée, entre dans le métabolisme cellulaire où elle est dégradée. Cette dégradation ne peut avoir lieu que de trois manières : les aspartates étant soit décarboxylés, soit transaminés, soit désaminés.

1) Les aspartates entrent-ils dans une réaction de décarboxylation ?

Cette hypothèse, si elle a l'avantage de permettre la formation d'alanine, acide aminé glycoformateur et par cette voie donc, fournisseur indirect du cycle tricarboxylique, semble de loin la moins satisfaisante sur le plan théorique. Cette réaction de décarboxylation, quantitativement peu importante dans l'organisme, ne fait qu'accroître la production du gaz carbonique et élever la $p\text{CO}_2$ intracellulaire. Le gaz carbonique étant l'un des déchets que la cellule s'efforce d'éliminer le plus rapidement possible, on conçoit mal la nécessité d'un tel processus supplémentaire de production.

2) Les aspartates entrent-ils dans une réaction de transamination ?

Cette hypothèse est également refutable pour deux raisons certaines. Les réactions de transamination utilisent de façon identique les deux formes isomères et à plus forte raison la forme L ou naturelle. La stéréonaturalisation ou inversion bio-

logique de l'acide D aspartique en sa forme habituelle ou L, est possible selon JACQUOT (78) et VIGNERON (196). Dans notre expérimentation, par contre, la forme L est inactive et élimine donc une réaction de ce type.

D'autre part, connaissant le rôle favorable de la vitamine B6 sur la transamination (176-182-183) nous avons repris certaines de nos expériences en ajoutant simultanément au liquide de perfusion un mélange de sels de l'acide aspartique et de pyridoxine. Pour les doses habituellement actives, nous avons retrouvé nos résultats expérimentaux sur les réactions d'accroissement de l'amplitude des contractions sans aucune modification des réponses.

Nous sommes donc conduits à supposer que les aspartates n'interviennent pas par une réaction de transamination.

3) Les aspartates entrent dans une réaction de désamination.

Les aspartates devraient donc être dégradés par désamination.

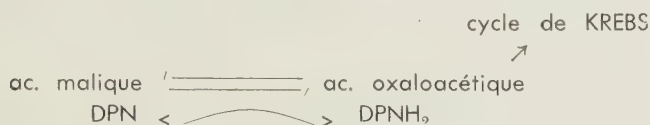
Les travaux d'EMBDEN et de KREBS ont fait admettre par tous les biochimistes que dans les organismes animaux la désamination des acides aminés était pratiquement toujours effectuée par oxydation avec formation d'acide cétonique et d'ammoniaque. KREBS (91) a également précisé que la vitesse de désamination était beaucoup plus considérable pour les acides non naturels de la série D que pour ceux de la série L naturels. Ayant trouvé une activité cardiaque avec le mélange racémique et une absence de réaction avec la forme L, nous sommes obligés de conclure que la forme D est seule active. Nous n'avons pu malheureusement expérimenter la forme D, que nous n'avons pu nous procurer. L'isolement des désaminases a par ailleurs montré que :

1. — La L acidaminodéshydrogène est sans action sur les acides dicarboxyliques et ne catalyse que la désamination des acides monoaminés et monocarboxyliques. (31-165).

2. — La D acidaminodéshydrogène est très abondante dans de nombreux tissus dont le myocarde et d'activité importante. La rareté des substrats correspondants, non fournis par l'alimentation, ne peut élucider la signification physiologique de cet enzyme.

Si l'on admet une réaction de désamination la dégradation de l'acide D aspartique par la D acidaminodéshydrogène fournira donc de l'acide oxalo-acétique. Cette production d'acide oxalo-acétique réamorçait le cycle de KREBS. L'impulsion nouvelle freine la dégradation normale de l'acide malique en acide oxalo-acétique et économise de ce fait le DPNH_2 , qui devient libre

pour d'autres réactions d'oxydo-réduction favorisant ainsi le métabolisme cellulaire en l'absence d'oxygène.



L'acide aspartique, utilisé sous forme de sels de potassium et de magnésium apparaît comme un important facteur métabolique, fournisseur d'acide oxalo-acétique. Il favorise la contraction cardiaque et permet de limiter les effets de l'anoxie et de l'insuffisance de vascularisation du myocarde. A la lumière des études expérimentales et cliniques, son utilisation thérapeutique semble très utile au cours de l'infarctus du myocarde.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ABAZA A. — La place des corticoides dans le traitement de l'infarctus du myocarde. *Sem. Hôp. Paris (Therap.)*, 1959, **6**, 518 — 523.
- 2 — ANDRUS E.C., CARTER E.P. — The development and propagation of the excitatory process in perfused heart. *Heart*, 1924, **11**, 97 — 107.
- 3 — ARCHIBALD D.R.M. — Chemical characteristics and physiological roles of glutamine. *Chem. Rev.*, 1945, **37**, 161.
- 4 — ASTWOOD E.B. — The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroïde gland. *J. Pharmac. Exp. Thé.*, 1943, **78**, 79 — 89.
- 5 — BEAUMONT J.L., MAURICE P., CHEVALIER H., COBLENTS B., LENEGRE J. — Le traitement anticoagulant dans l'infarctus du myocarde. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, **46**, 1917 — 1925.
- 6 — BELLET S. — E.C.G. patterns in hyper and hypopotassemia : clinical and experimental studies. Congrès Mondial de Cardiologie, 1^{er}, Paris, 1950.
- 7 — BELLET S. — The E.C.G. in electrolyte imbalance. *Arch. Int. Med.*, 1955, **96**, 618 — 638.
- 8 — BELLET S., GAZES P.C., STEIGER W.A. — The effect of potassium on the electrocardiogram in the normal dog and in dogs with myocardial infarction. *Amer. J. Med. Sci.*, 1950, **220**, 237 — 246.
- 9 — BELLET S., WASSERMANN F. — The effect of molar sodium lactate in reversing the cardiotoxic effect of hypopotassemia. *Arch. Int. Med.*, 1957, **100**, 565 — 581.
- 10 — BENHAMOU J.P. — Intoxication ammoniacale et coma hépatique. *Acta Inst. Anesth.*, 1959, **8**, 183 — 226.
- 11 — BERNSTEIN M., SIMKINS S. — Magnesium : The effects of intravenous injections on the human heart. *J. Lab. Clin. Med.*, 1939, **25**, 131 — 141.
- 12 — BESSMAN S.P. — Inorganic nitrogen metabolism. 1 vol., John Hopkins Press, 1956.
- 13 — BESSMAN S.P. — Biochemistry of central nervous system. 1 vol., Pergamon Press, 1959, 141 — 145.
- 14 — BESSMAN S.P., EVANS J.M. — Blood ammonia in Congestive Heart failure. *Am. Heart J.*, 1955, **50**, 715 — 719.
- 15 — BLUM A. — Diagnostic électrocardiographique de l'hyper et de l'hypopotassémie. Thèse Méd., Strasbourg, 1951.

- 16 — BLUMGART H.L. — Traitement de l'infarctus du myocarde et particulièrement du choc. *J.A.M.A.*, 1954, **154**, 2, 107.
- 17 — BORSOOK H., DUBNOFF J.W. — The conversion of citrulline to arginine in kidney. *J. Biol. Chem.*, 1941, **141**, 717 — 738.
- 18 — BOULANGER P., BISERTE G. — La chromatographie de partage. *Ann. Biol. Med.*, 1950, **11**, 52 — 121.
- 19 — BOURRET J., DELAHAYE J.P., FROMENT R. — La reprise de l'activité professionnelle après l'infarctus du myocarde. *Rev. Lyon Med.*, 1961, **10**, 125 — 134.
- 20 — BRAUNSTEIN A.E. — Die enzymatische Umaminierung der Aminosäuren und ihre physiologische Bedeutung. *Enzymologia*, 1939, **7**, 25 — 52.
- 21 — BRAUNSTEIN A.E., KRITZMANN M.G. — Über den Ab- und Aufbau von aminosäuren durch Umaminierung. *Enzymologia*, 1937, **2**, 129 — 146.
- 22 — BROUSTET P. — Les séquelles de l'infarctus du myocarde. *Sém. Hôp. Paris*, 1953, **90**, 232 — 235.
- 23 — BUGNARD P. — La fatigue. Physiologie, psychologie, médecine sociale. 1 vol., Masson, Paris, 1960.
- 24 — CACHIN M., LEVY C. — Troubles du métabolisme des acides aminés en biologie et en clinique. *Actual. Biol.*, 1954, **1**, 220.
- 25 — CAMMARATA P.S., COHEN P.P. — Scope of transamination reaction in animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1950, **187**, 439 — 452.
- 26 — CHENOWETH M.B., KOELLE E.S. — An isolated perfusion system adapted to the determination of non gaseous metabolites. *J. Lab. Clin. Med.*, 1946, **30**, 600 — 608.
- 27 — CHEVALIER H., BEAUMONT J.L., LENEGRE J. — Les traitements modernes de l'infarctus du myocarde. *Rev. prat.*, 1952, **2**, 351 — 364.
- 28 — COHEN P.P. — Transamination in pigeon breast muscle. *Biochem. J.*, 1939, **33**, 1478 — 1487.
- 29 — COHEN P.P. — Transamination with purified enzyme preparation (transaminase). *J. Biol. Chem.*, 1940, **136**, 565 — 584. Kinetics of transaminase activity. *J. Biol. Chem.*, 1940, **136**, 585 — 601.
- 30 — COHEN P.P., GRISOLIA S. — The intermediate role of carbamyl-L-glutamique acide in synthesis citrulline. *J. Biol. Chem.*, 1948, **174**, 389 — 390.
- 31 — COHEN P.P., SALLACH H.J. — Chemical Pathways of metabolism (Greenberg Ed.) Academic Press, New-York, 1961, 2, 10.
- 32 — COIRAULT R. — Mécanisme de la contraction musculaire. *Journées d'Agress.*, 1958, 27 — 29.
- 33 — COIRAULT R., THIEBAULT J., GUIOT G., FARAND H., BRAULT H. — Contraction musculaire et contrôle médico-sportif. Essai d'interprétation du mécanisme de l'entraînement et de la fatigue. *Presse méd.*, 1958, **78**, 1794 — 1797.
- 34 — COLE D.R., SINGIAN E.B., KATZ L.N. — The long term prognosis following myocardial infarction and some factors which affect it. *Circulation*, 1954, **9**, 321 — 334.
- 35 — CONTAMIN F. — Encéphalopathie porto-cave. *Presse méd.*, 1959, **67**, 1607 — 1610.

- 36 — CORABOEUF E., WEIDMANN S. — Potentiel de repos et potentiels d'action du muscle cardiaque mesurés à l'aide d'électrodes internes. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1329 — 1331.
- 37 — DAVENPORT V.D., DAVENPORT H.D. — Brain excitability in pyridoxine deficient rats. *J. Nutrition*, 1948, **36**, 263 — 275.
- 38 — DEBACKER G. — Contribution à l'étude de l'avenir fonctionnel et professionnel des coronariens. *Thèse Méd.*, Lille, 1957.
- 39 — DENNIS J., MOORE R.M. — Potassium changes in the functioning heart under conditions of ischemia and congestion. *Amer. J. Physiol.*, 1938, **123**, 443 — 447.
- 40 — DESRUELLES J., MERLEN J.F., DEBACKER G. — Valeur pratique du balistogramme dans l'infarctus du myocarde. *Lille Méd.*, 1959, **4**, 713 — 719.
- 41 — DESSAIGNES. — Formation d'acide aspartique avec le bimalate d'ammoniaque. *C. R. Acad. Sci.*, 1850, **30**, 324 — 325.
- 42 — DIMOND G.E. — Prognosis of men returning to work after first myocardial infarction. *Circulation*, 1961, **23**, 881 — 885.
- 43 — DOMART A., LECLERC M., HAZARD J., JUNIAT J. — Les transaminases sériques. Intérêt de leur dosage en clinique. *Path. Biol.*, 1959, **7**, 1655 — 1663.
- 44 — DREIFUS L.S., PICK A. — A clinical correlative study of the E.C.G. in electrolytes imbalance. *Circulation*, 1956, **14**, 815 — 825.
- 45 — DROUET J. — Les modifications de l'E.C.G. au cours de la période prémonitoire de l'infarctus du myocarde. *Thèse Méd.*, Bordeaux, 1957, n° 255.
- 46 — DUPIN G. — Considération sur l'action de certains dérivés de l'acide aspartique au cours des cirrhoses. *Thèse Méd.*, Paris, 1959.
- 47 — FABIANI P., BOULU S., LAINÉ F. — L'ammoniémie. *Presse méd.*, 1958, **66**, 138 — 139.
- 48 — FATTORUSSO V., RITTER O. — Atlas d'électrocardiographie, 1 vol. Masson, Paris, 1952, 89 — 124.
- 49 — FODOR O., ABEL C., BAN A. — Effet protecteur de l'acide aspartique sur les lésions hépatiques expérimentales. *Rev. Int. Hep.*, 1957, **8**, 611 — 624.
- 50 — FOLLIS R.H., ORENT-KEILES E., MAC COLLUM E.V. — The production of cardiac and renal lesions in rat by a diet extremely deficient in potassium. *Amer. J. Path.*, 1942, **18**, 29 — 39.
- 51 — FRIEDBERG C.K. — Diseases of the heart. Philadelphia London, Saunders Company, 1 vol., 1950.
- 52 — FRIEDBERG C.K. — Maladies du cœur. Maloine, Paris, 1 vol., 1956.
- 53 — FROMAGEOT C., JUTISZ M. — The chemical structures of proteins (Symposium Ciba Found). J. A. Churchill Ed., London, 1 vol., 1953, 82.
- 54 — FROMAGEOT C., JUTISZ M., MEYER D., PENASSE L. — The characterization of the terminal carboxyl groups of proteins. *Biochem. Biophys. Acta*, 1950, **6**, 282 — 289.
- 55 — FROMENT R. — Maladies du cœur. Traité de Médecine. Masson, Paris, 1 vol., 1948.

- 56 — FROMENT R., GONIN A., GALLAVARDIN L., CAHEN P., PERRIN A., HAYOTTE A. — Formes anatomiques et cliniques des oblitérations coronariennes. Rapport au 30^e congrès Franç. Med., Alger, 1955.
- 57 — FROMENT R., MONNET P., GALLOIS P., PERRIN A. — Maladies coronariennes tronculaires infantiles et juvéniles. Principaux types anatomo-cliniques. *Arch. Mal. Cœur*, 1957, **50**, 55 — 74.
- 58 — FRUTON J., SIMMONDS S. — General biochemistry, New York (Wiley Ed.) 1 vol., 1958, 853.
- 59 — GIRAUD G. — La deltacortisone dans le traitement de l'infarctus du myocarde. *Med. Hyg.*, 1958, 399, 281.
- 60 — GIRAUD G., LATOUR A., PUECH P., LEVY A., HERTAULT J., MION C. — La deltacortisone dans le traitement de l'infarctus du myocarde. *Montpellier med.*, 1958, **103**, 550.
- 61 — GIRAUD G., LATOUR A., PUECH P., LEVY A., HERTAULT J., MION C. — La delta cortisone dans le traitement de l'infarctus du myocarde. *Rev. Prat.*, 1957, **27**, 3003.
- 62 — GIROUX R. — Infarctus du myocarde (Etude clinique). *Encyclop. Med. Chir. Cœur*, 11.022, A, 1-10. 11.022, B, 1-6.
- 63 — GLEY E. — Contribution à l'étude des mouvements rythmiques des ventricules cardiaques. *Arch. Physiol. Norm. Path.*, 1891, **5**, 3, 735 — 746.
- 64 — GODEFRAIND T. — L'auto-intoxication après brûlures. 1 vol., Arscia, Bruxelles, 1958.
- 65 — GONIN A., PUTHON C., DELAHAYE J.P. — Le traitement anticoagulant au long cours des occlusions coronariennes par athérosclérose. *Rev. Athérosclérose*, 1960, **2**, 134 — 153.
- 66 — GREENBERG D.M., BAGOT A., ROHOLT J. — Liver Arginase. *Arch. Biochem.*, 1956, **62**, 446 — 453.
- 67 — GRIFFITH G. C., WALLACE W.B., COHRAN B., NERLICH W.E., FRASHER W.G. — The treatment of shock associated with myocardial infarction. *Circulation*, 1954, 9, 527.
- 68 — GRISOLIA S., COHEN P.P. — Study of citrulline synthesis with soluble enzyme preparations. *J. Biol. Chem.*, 1951, 191, 189 — 202.
- 69 — HALFF M. — Recherche sur l'ammoniémie. Epreuve de l'ammoniémie provoquée. *Thèse Méd.*, Strasbourg, 1934.
- 70 — HAMILTON P., VAN SLYKE D.D. — The gasometric determination of free amino-acide in blood filtrates by the ninhydrin carbodioxyl method. *J. Biol. Chem.*, 1943, **150**, 231 — 251.
- 71 — HIMBERT J., PHITOUSSI A., LENEGRE J. — Les causes de l'infarctus du myocarde. *Rev. Prat.*, 1959, **28**, 2428.
- 72 — HOLZMANN M. — Valeur de l'électrocardiographie pour établir le pronostic des troubles coronariens. 5^e Congrès Int. Med. Assurance-Vie, Aix-les-Bains, Juin 1955.
- 73 — HOLZMANN M. — E.K.G. und elektrolyte. *Cardiologia*, 1957, **31**, 209 — 218.
- 74 — HONEY G.E., TRUELOVE S.C. — Pronostic factors in myocardial infarction. *Lancet*, 1957, **1**, 1209.
- 75 — HOUSSAY B.A. — Physiologie humaine. 2 vol., Paris, Flammarion, 1950. 1, 430 — 435.

- 76 — HURIET C. — Perturbations ioniques et électrocardiogramme. *Thèse Méd.*, Nancy, 1958.
- 77 — ISERI L.T., ALEXANDER L.C., MAC CAUGHEY R.S., BOYLE A.J., MYERS G.B. — Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction. *Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 215 — 227.
- 78 — JACQUOT R. — Synthèse protéique. *Biol. Méd.*, 1953, **42**, 328 — 381.
- 79 — JASINSKI B. — Considération sur le traitement et le pronostic de l'infarctus du myocarde. *J. Suisse Méd.*, 1958, **88**, 11, 264.
- 80 — JAVILLIER M., POLONOVSKI H. — Traité de Biochimie générale. 2 tomes, Paris, Masson, 1952, 1, 537 — 569 — 578 — 587.
- 81 — JENNEY E.H., PFEIFFER C.C. — L'effet convulsif des hydrazides et l'effet antidote des anticonvulsifs et métabolites. *J. Pharmac. Exp. Thér.*, 1958, **122**, 110 — 123.
- 82 — JOUANY J.M., WEBER B. — Alimentation artificielle parentérale. Les glucides. *Anesth. Analg.*, 1959, **16**, 257 — 331.
- 83 — JOUVE A., ROCHU P. — La convalescence de l'infarctus du myocarde. *Rev. Prat.*, 1957, **7**, 729 — 732.
- 84 — JULLIEN J.L. — Traitement de l'infarctus du myocarde. *Nouvelles Thérapeut.*, 1960, 1. 20.
- 85 — KARRER P., SUTER M., WASSER P. — *Helv. Chim. Acta*, 1946, **32**, 1936.
- 86 — KAUFFMANN M. — Etude électrique du myocarde (Vectrocardiographie. Electrocardiographie). *Encyclop. Méd. Chir. Cœur*, 11.023 A, 1-8 — B, 1-6 — C, 1-10.
- 87 — KEITH N.M., BURCHELL H.B. — Clinical intoxication with potassium : Its occurrence in severe renal insufficiency. *Amer. J. Med. Sci.*, 1949, **217**, 1 — 12.
- 88 — KEUSSLER W. — Asparaginsäure als Zersetzungsproduct thierischer Proteinstoffe. *J. Prakt. Chem.*, 1869, **107**, 240 — 245.
- 89 — KILLIAM M.F. — Convulsant hydrazides. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1957, **119**, 263 — 271.
- 90 — KILLIAM M.F. — Possible role of gamma aminobutyric acid as an inhibitory transmitter. *Fred. Procee.*, 1958, **17**, 1018 — 1024.
- 91 — KREBS H.A. — Metabolisme of amino-acide ; Deamidation of amino-acids. *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1920 — 1944.
- 92 — KREBS H.A., HENSELEIT K. — Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Z. Physiol. Chem.*, 1932, **210**, 33 — 66.
- 93 — KÜHNS K. — Über den Einfluss des Kalium-Ions auf Elektrokardiogramm und Herzsystolendauer. *Z. Kreisl. Forsch.*, 1955, **44**, 4 — 21.
- 94 — LABADIE P. — Métabolisme du potassium et ses troubles. *Rev. Prat.*, 1955, **5**, 2212 — 2221.
- 95 — LABADIE P. — Encéphalopathie porto-cave. *Rev. Prat.*, 1961, **11**, 1288 — 1294.

- 96 — LABORIT G., KIND A., JOUANY P. — Etudes des sels de l'acide aspartique en clinique humaine. *Anesth. Analg.*, 1959, **16**, 415 — 419.
- 97 — LABORIT H. — Réaction organique à l'agression et au choc. Paris, Masson, 1 vol., 1955.
- 98 — LABORIT H. — Discussion de certains travaux concernant la physiologie du choc traumatique. *Presse méd.*, 1958, **43**, 977 — 979.
- 99 — LABORIT H., BRUE F., JOUANY J.M., GERARD J., WEBER B. — Mécanisme d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement. *Presse méd.*, 1961, **16**, 717 — 720.
- 100 — LABORIT H., HUGUENARD P. — Echanges ioniques, tonus vasculaire, métabolisme cellulaire. Bilan d'une étude expérimentale et aperçus thérapeutiques. *Presse méd.*, 1956, **64**, 605 — 608.
- 101 — LABORIT H., HUGUENARD P. — Sur certains effets myocardiques des injections intraveineuses rapides de KCl chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 513 — 516.
- 102 — LABORIT H., MOYNIER R., COIRAULT R., THIEBAULT J., GUIOT G., NIAUSSAT P., WEBER B., JOUANY J.M., BARON C. — La place de certains sels de l'acide D.L. aspartique dans les mécanismes de conservation de l'activité réactionnelle à l'environnement. *Presse méd.*, 1958, **57**, 1307 — 1309.
- 103 — LABORIT H., MOYNIER R., GUIOT G., BARON C., NIAUSSAT P. — Influence de différents agents pharmacologiques sur l'épreuve de nage du rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1958 **152**, 486 — 487.
- 104 — LABORIT H., MOYNIER R., TREZBSKI A., GUIOT G., BARON C. — Influence de la composition ionique du milieu extracellulaire et influence comparée de l'acide aspartique, de l'aspartate de potassium et du glucose sur l'épreuve de nage du rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 1383 — 1386.
- 105 — LABORIT H., NIAUSSAT P., JOUANY J.M., WEBER B., MARTIN J., BARON C. — Action des sels de potassium et de magnésium de l'acide DL aspartique sur le CO₂ du sang total dans l'hypercapnie provoquée du chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 1094 — 1097.
- 106 — LABORIT H., OBRENOVITCH L., LEGUEN P. — Variation de l'ammoniémie dans l'épreuve de nage du rat blanc. Action des sels de l'acide DL aspartique. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 1359 — 1360.
- 107 — LABORIT H., OBRENOVITCH L., LEGUEN P., JOUANY J.M. — Action des sels de potassium et de magnésium de l'acide DL aspartique sur l'hyperammoniémie du choc hémorragique expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 942 — 944.
- 108 — LABORIT H., WEBER B. — L'insuffisance hépatique des grands brûlés. *Lyon Chir.*, 1959, **5**, 687 — 700.
- 109 — LABORIT H., WEBER B., JOUANY J., NIAUSSAT P., BARON C. — Métabolisme de l'ammoniac et ses perturbations : Importance thérapeutique des sels de l'acide aspartique. *Presse méd.*, 1958, **68**, 2125 — 2128.
- 110 — LABORIT H., WEBER B., JOUANY J.M., NIAUSSAT P., BROUSSELE P., RENIER M., BARON C. Conceptions nouvelles concernant le métabolisme de l'ammoniac et ses perturbations. *Anesth. Analg.*, 1959, **16**, 379 — 393.

- 111 — LABORIT H., WEBER B., NIAUSSAT P., JOUANY J.M., GUIOT G., ZAWADOWSKI J., BARON C. — Note préliminaire sur l'étude expérimentale de quelques sels de l'acide DL Aspartique. *Anesth. Analg.*, 1958, **15**, 480 — 494.
- 112 — LAMARCHE M., ROYER R., TAPIN M. — Action des aspartates sur le cœur isolé. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 1092 — 1094.
- 113 — LAMARCHE M., TAPIN M. — Action d'un mélange de sels de l'acide aspartique sur le cœur isolé de cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 377 — 379.
- 114 — LAMARCHE M., TAPIN M. — Activité pharmacodynamique des aspartates sur le cœur isolé de cobaye. *Biochem. Pharmacol.* 1961, **8**, 14.
- 115 — LAMELAS J.A., ASOREY L. — Altérations électrocardiographiques produites par l'administration de sels de potassium à dose unique. *Congrès Mondial Cardiologie*, Paris, 1950, **1**, 86 — 92.
- 116 — LANGENDORFF O. — Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1895, **61**, 292.
- 117 — LARCAN A. — Expérimentation clinique de dérivés de l'acide D L aspartique. Rapport non publié 31 Mai 1960.
- 118 — LARCAN A., HURIET C. — L'électrocardiogramme dysmétabolique. Paris, Masson, 1 vol., 1959.
- 119 — LARCAN A., HURIET C. — Désordres électrolytiques et ischémie lésion. *Actual. Cardiol. Angéiol. Int.*, 1960, **9**, 99 — 103.
- 120 — LARCAN, A., HURIET C., STREIFF F. — La pathologie du gradient potassique. *Gaz. Hop. Civ. Mil.*, 1961, Numéro spécial, 767 — 776.
- 121 — LAUBRY C., SOULIE P. — Maladies des coronaires. L'infarctus du myocarde. L'insuffisance coronarienne. Paris, Masson, 1 vol., 1950.
- 122 — LEBEAU P., JANOT M.M. — Traité de Pharmacie chimique. Paris, Masson, 1955, 5, 3620 — 3632.
- 123 — LEBEAU P., JANOT M.M. — Traité de Pharmacie chimique. Paris, Masson, 1955, 2 (Art. CHAIGNEAU), 1413 — 1414.
- 124 — LEGRAND R. — Avenir des infarctus du myocarde. *Lille méd.*, 1960, **5**, 541 — 549.
- 125 — LEGRAND R., DESRUELLES J., GERARD A., WACHE D. — Action du chlorure de potassium sur certains troubles du rythme cardiaque. *Thérapie*, 1956, **11**, 1190 — 1198.
- 126 — LENEGRE J. — L'infarctus du myocarde. *Rev. Prat.*, 1958, **8**, 1753 — 1826.
- 127 — LENEGRE J., BEAUMONT J.L. — Le traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde. *Presse méd.*, 1952, **60**, 1395 — 1397.
- 128 — LENEGRE J., HIMBERT J., BEAUMONT J.L., FROMENT R., NORMAND J., PERRIN A. — Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Rapport au 33^e congrès français de Médecine, Paris, 1961.
- 129 — LENZI F. — Electrolytic balance in myocardial contraction. *Fortschr. Kardiol.*, 1956, **1**, 153 — 188.

- 130 — LENZI F., CANIGGIA A. — Importance du gradient potassique de surface sur l'origine de modifications électrocardiographiques. *Cardiologie*, 1951, **19**, 269 — 282.
- 131 — LOWY R. — Les transaminations. *Biol. Med.* 1961, **50**, 176 — 216.
- 132 — LUTENBACHER R. — Electrocardiogramme et potassium. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, **33**, 3361 — 3364.
- 133 — MAC ILWAIN M. — Biochemistry of the central nervous system. Fourth Int. Congress Biochem, Pergamon Press, 1 vol.. 1959.
- 134 — MAC KENNIS H., MAC KENNIS J.M., WEATHERBY J.R. Blood ammonia following administration of various hydrazino compounds. *Fed. Proc.*, 1957, **15**, 458 — 460.
- 135 — MAC LEAN F.C., BAY E.B., HASTINGS A.B. — Electrical changes in the isolated heart of the rabbit following changes in the potassium content of the perfusing fluid. *Am. J. Physiol.*, 1933, **105**, 72 — 73.
- 136 — MADER I.J., MORITA Y., ISERI L.T. — Sodium, potassium and magnesium balance during recovery from congestive heart failure dueto cor pulmonale and other heart diseases. *Circulation*, 1955, **12**, 1057 — 1064.
- 137 — MASTER A.M. — Survival and rehabilitation in coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.*, 1961, **7**, 340 — 349.
- 138 — MASTER A.M., JAFFE H.L. — Complete functional recovery after coronary occlusion and insufficiency. *J.A.M.A.*, 1951, **147**, 1721.
- 139 — MATHIVAT A., CLEMENT D., GIGNOUX C. — Pronostic des infarctus du myocarde ayant survécu plus d'un an. Soc. Med. Hôp., Séance du 7 juillet 1961.
- 140 — MELON J.M. — Essais cliniques avec l'aspartate de potassium et de magnésium dans les affections cardiovasculaires. *Agressol.*, 1960, **4**, 443 — 446.
- 141 — MERKLEN F.P., BERTHAUX P., MAURAT J.P. — Effets de l'injection de chlorure de Magnésium sur l'électrocardiogramme du chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 330 — 333.
- 142 — MERKLEN F.P., BERTHAUX P., MAURAT J.P. — Bradycardie sinusale et dissociation auriculo-ventriculaire par hypermagnésémie expérimentale chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 2087 — 2090.
- 143 — MERKLEN F.P., BERTHAUX P., MAURAT J.P. — Effets de l'injection de chlorure de magnésium sur l'électrocardiogramme du chat, du rat et du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 354 — 358.
- 144 — MEYER P. — Les anomalies morphologiques de l'électrocardiogramme comme élément de pronostic dans l'infarctus du myocarde. In. Lian. C., Année Cardiol. Internationale, 1957, Expansion Scient. Franç.
- 145 — MEYER P. — Le syndrome prémonitoire de l'infarctus du myocarde. *Vie méd.*, 1961, **42**, 1431 — 1439.
- 146 — MICHON P., LARCAN A., GAUCHER R. — Potassium et énergétique myocardiaque. *Sem. Hôp. Paris*, 1959, **35**, 3289 — 3300.

- 147 — MICHON P., LARCAN A., GUERCI O., HURIET C., KLING C. — Action d'un apport important de magnésium sur l'électrocardiogramme humain. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 1786 — 1789.
- 148 — MICHON P., LARCAN A., GUERCI O., KLING C. — Effet de la recharge magnésienne sur l'équilibre ionique, l'électrocardiogramme et les courbes d'intensité durée. *Ann. Biol. Clin.*, 1958, **16**, 604 — 635.
- 149 — MICHON P., LARCAN A., HURIET C. — Gradient potassique et électrocardiogramme métabolique. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 337 — 349.
- 150 — MILLER J.R., VAN DENLEN T.R. — Electrocardiographic changes following intravenous administration of magnesium sulfate. An experimental study on dogs. *J. lab. Clin. Med.*, 1938, **23**, 914 — 918 ; **24**, 840 — 843.
- 151 — MONTSAIGEON A. — Physiopathologie des brûlures. *Rev. Prat.*, 1952, **2**, 5 — 17.
- 152 — MOORE F. — Metabolic care of surgical patients. Sanders Ed., 1 vol., 1959.
- 153 — MOORE S., STEIN W.F. — Chromatographie of amino-acides on starch columns. *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 333 — 367.
- 154 — MOREIGNE E., CLEMENT GRANDCANT A. — Etudes des courbes neuro-musculaires de nageurs de combat. *Agressol.*, 1961, **6**, 661 — 664.
- 155 — MOREL A. — Traité de chimie organique. Paris, Masson, 1948, 13, 185 — 201.
- 156 — MYERS V.C. — Some Chemical Changes in the myocardiums accompanying Heart failure. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **18**, 303 — 317.
- 157 — NEEDHAM D.H. — Quantitative study of succinic acid in muscle : glutamic and aspartic acids as precursors. *Biochem. J.*, 1930, **24**, 208 — 227.
- 158 — NIVET M. — Les aspects humoraux de l'infarctus du myocarde. *Vie méd.*, 1961, **42**, 1461 — 1470.
- 159 — OLSON J.A., ANFINSEN C.B. — The cristallization and characterization of L glutamic acid deshydrogenase. *J. Biol. Chem.*, 1952, **197**, 67 — 78.
- 160 — OURY P., GEOFFROY H. — Périarthrite scapulo-humérale dans l'infarctus du myocarde. *Presse méd.*, 1949, **48**, 690 — 691.
- 161 — PARDEE H.E.B. — I. — Coronary artery obstruction.
II. — An electrocardiographic sign of coronary obstruction. *Arch. Int. Med.*, 1920, **26**, 244.
- 162 — PIUTTI A. — Sintense e costituzione della asparagine. *Gazz. Chim. ital.*, 1888, **18**, 457 — 471.
- 163 — PLISSON. — *J. Pharm.*, 1927, **13**, 477.
- 164 — POLONOVSKI M. — Biochimie médicale, Paris, Masson, 1 vol., 1948.
- 165 — POLONOVSKI M., BOULANGER P., MACHEBŒUF M., ROCHE J. — Biochimie médicale, Paris, Masson, 1 vol., 1952, 478.
- 166 — PURPURA D.P., GIRARDO M., GRUNDFEST H. — Selective blockade of excitatory synapses in the cat brain by gamma amino butyric acid. *Science*, 1957, **125**, 1200.

- 167 — QUASTEL J.H. — Biochemistry of central nervous system. Fourth Int. Congress of Bioch., Pergamon Press, 1 vol., 1959, 94 — 95.
- 168 — RATNER S., PAPPAS A. — Biosynthesis of urea. *J. Biol. Chem.*, 1949, **179**, 1183 — 1212.
- 169 — RATNER S., PETRACK B. — Mechanism of arginine synthesis from citrulline in kidney. *J. Biol. Chem.*, 1953, **200**, 175 — 185.
- 170 — REICHARD P. — Ornithine carbamyl transferase from Rat liver. *Acta chem. Scand.*, 1957, **11**, 523 — 540.
- 171 — RINGER S. — An investigation regarding the action of rubidium and caesium salts compared with the action of potassium salts on the ventricle of the frog's heart. *J. Physiol.*, 1883, **4**, 370 — 379.
- 172 — RISPE R., LUCAS H. — Contribution à l'étude des effets des sels de l'acide aspartique sur la fatigue chez les nageurs de combat. Soc. Méd. Mil., Séance du 12 mai 1960.
- 173 — RITTHAUSEN H. — Ueber die Zersetzungsproducte des Legumins und des Proteinkörpers der Lupinen und Mandeln beim Kochen mit Schwefelsäure. *J. Prakt. Chem.*, 1868, **103**, 233 — 238.
- 174 — RUSSEK H.I., RUSSEK A.S., DOERNER A.A., ZOHMAN B.L. — Cortisone in treatment of shoulder hand following acute myocardial infarction. *Arch. Int. Med.*, 1953, **91**, 487 — 492.
- 175 — RUSSEK H.I., ZOHMAN B.L., DOERNER A.A., RUSSEK A.S., WHITE L.G. Age and survival cases of acute myocardial infarction. *J.A.M.A.*, 1951, **147**, 1731.
- 176 — SCHLENCK F., SNELL E.E. — Vitamine B6 and transaminations. *J. Biol. Chem.*, 1945, **157**, 425 — 426.
- 177 — SCHNUR R. — Mortality and other studies questioning the evidence for and value of routine anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1953, **7**, 855 — 868.
- 178 — SELYE H. — The humoral production of cardiac infarcts. *Brit. Med. J.*, 1958, 599, 5071.
- 179 — SELYE H. — The chemical prevention of cardiac necroses. New York, Ronald Press, 1 vol., 1958.
- 180 — SELYE H., RENAUD S. — Prévention par le chlorure de potassium de la myocardite purulente expérimentale. *Presse méd.*, 1958, **6**, 99 — 101.
- 181 — SMITH P.K., WINKLER A.W., HOFF H.E. — Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intravenous injection of magnesium salts. *Amer. J. Physiol.*, 1939, **126**, 720 — 730.
- 182 — SNELL E.E. — Vitamine B6 group : reversible interconversion of pyridoxal and pyridoxamine by transamination reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 194 — 197.
- 183 — SNELL E.E. — Congrès de Biochimie. Symposium sur le métabolisme microbien. Paris, 1952, 47.
- 184 — SOLOFF L.A., SANTOS G.A., OPPENHEIMER M.D. — Electrocardiographic changes produced by potassium and others ions injected into the coronary arteries of intact dogs. *Circulation Res.*, 1960, **8**, 479 — 484.

- 185 — SÖRENZEN S.P.L., JESSEN H. — Über die Ausführung der Formoltitrierung in stark farbigen Flüssigkeiten. *Biochem. Ztschr., Berlin*, 1907-8, **7**, 407 — 420.
- 186 — SURAWICZ B., BRAUN H.A., CRUM W.B., KEMP R.L., WAGNER S., BELLET S. — Quantitative analysis of the electrocardiographic pattern of hypopotassemia. *Circulation*, 1957, **16**, 750 — 763.
- 187 — TALLEY E.A. — The formation of 4 carboxy-2 azetidinone from asparagine in phosphate Buffer. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 5836 — 5837.
- 188 — THIEBAULT J. et coll. — Essais sur la fatigue du sportif et sa thérapeutique. *Bull. Soc. Med. Mil. Franç.*, 1958, **5**, 139 — 149.
- 189 — TREMOLIERES J. — Symposium sur l'Alimentation protidique. *Agressologie*, 1960, **4**, 474 — 487.
- 190 — TREZBSKI A., LEWARTOWSKI B. — Augmentation de la résistance à l'anoxie du cœur perfusé sous l'action de sels de l'acide aspartique. *Bull. Acad. Sci. Biol.*, 1959, **7**, 283 — 286.
- 191 — TUTIYA J. — Synthesis of aspartic acid. *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, 1940, **17**, 706 — 710.
- 192 — VAN SLYKE D.D. — Manometric determination of primary amino nitrogene and its application to blood analysis. *J. Biol. Chem.*, 1929, **83**, 425 — 447.
- 193 — VAN SLYKE D.D., KIRK E. — Compararison of gasometric, colorimetric and titrimetric determinations of amino nitrogene in blood and urine. *J. Biol. Chem.*, 1933, **102**, 651 — 682.
- 194 — VAUQUELIN A., ROBIQUET J. — *Ann. Chim.*, 1806, **57**, 88.
- 195 — VIAL C. — Contribution à l'étude de la fatigue neuromusculaire et de son traitement chez les athlètes. *Thèse méd.*, Paris, 1959.
- 196 — VIGNERON M. — Amino-acides, peptides, protéines. A.E.C., 1 vol., 1957.
- 197 — VIRTANEN A.L., LAINE T. — Biological synthesis of amino acid from atmospheric nitrogene. *Nature*, 1938, **141**, 748 — 749.
- 198 — VOURECH G. — Les protides en anesthésie. Rapport 11^e Congrès Franç. Anesthésiologie, Nancy, 1961.
- 199 — WEBER B. — Traitement des brûlés. *Agressologie*, Paris, S.P.E.L., 1 vol., 1958, 231 — 237.
- 200 — WEBER B. — Etude expérimentale et clinique des sels de l'acide aspartique. *Thèse méd.*, Paris, 1960.
- 201 — WEBER B., LABORIT H. — Protection des sels potassium et de magnésium de l'acide DL aspartique contre les convulsions de l'isoniazide chez le rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153**, 553 — 558.
- 202 — WEBER B., LABORIT H., JOUANY J.M., NIAUSSAT P., BARON C. — Modifications des signes E.C.G. de l'infarctus du myocarde expérimental chez le lapin par injection de sels de l'acide aspartique. *C. R. Soc. Biol.*, 1958 **152**, 431 — 436.
- 203 — WEBER B., LABORIT H., JOUANY J.M., NIAUSSAT P., BARON C. — Action des sels de l'acide DL aspartique sur l'intoxication aiguë par le chlorure d'ammonium. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 1361 — 1363.

- 204 — WEBER B., LABORIT H., JOUANY J.M., REYNIER H., BROUSSE B., ZAVADOVSKI G., BONZANINI G., NIAUSSAT P., BARON C. — Variation de l'ammoniémie provoquée par injection de chlorure d'ammonium. *Anesth. Analg.*, 1959, **16**, 420 — 429.
- 205 — WIGGERS C.J. — Physiologie of shock. New York, The Commonwealth Fondation, 1 vol., 1950.
- 206 — WILLIAMS H.L., ABDULLIAN D.H. — Les effets des hydrazides convulsivantes, en particulier de l'I.N.H., sur le taux sanguin et l'excrétion urinaire de la pyridoxine. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1956, **116**, 62.
- 207 — WINKLER A.W., HOFF H.E., SMITH P.K. — Electrocardiographic changes and concentration of potassium in serum, following intravenous injection of potassium chloride. *Amer. J. Physiol.*, 1938, **124**, 478 — 483.
- 208 — WRETTLING A. — Alimentation intraveineuse par acides aminés dans la période post opératoire. *Anesth. Analg.*, 1959, **16**, 699 — 710.



TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER — Généralités sur l'acide aspartique et ses sels	17
I. — Rappel biochimique	19
I. Caractères physiques	19
II. Processus de synthèse	20
III. Sels de l'acide aspartique utilisés	21
IV. Propriétés chimiques	21
V. Processus généraux de transformation biologique..	23
Décarboxylation	23
Désamination	23
Transamination	24
II. — Place de l'acide aspartique dans le métabolisme inter- médiaire	25
Transformation de l'ornithine en citrulline	26
Formation de l'arginine	27
Hydrolyse de l'arginine	27
III. — Principales propriétés pharmacodynamiques	27
1 — Action au niveau de l'appareil respiratoire.....	28
2 — Action au niveau du foie : régulation de l'ammo- niémie	28
Excès d'apport exogène	29
Surproduction endogène	29
Indications thérapeutiques qui découlent des résultats expérimentaux	30
3 — Action sur la fatigue	31
4 — Action sur le système nerveux central	32
CHAPITRE II — Etude expérimentale sur le cœur isolé.....	35
I — Introduction	37
II — Les techniques utilisées	37
I — Technique du cœur isolé	37
II — Technique d'enregistrement	38
III — Mélange utilisé	39

III. — Action du mélange racémique sur le cœur isolé...	40
I — Action sur la contraction cardiaque.....	40
II — Action sur le cœur en anoxie	44
III — Action sur l'électrocardiogramme.....	46
Technique	46
Résultats	48
IV — Etude du mécanisme de l'action cardiaque des aspartates	48
1 — L'action est bien due aux aspartates. Essai des glutamates	49
— Etude de la contraction cardiaque...	51
— Etude du cœur en anoxie	51
2 — Les cations jouent-ils un rôle ? Essai des deux sels du mélange	51
— Sels utilisés	51
— Résultats sur l'activité cardiaque du cœur isolé	55
— Résultats sur l'électrocardiogramme.....	55
Aspartate de Mg	56
Aspartate de K	56
3 — Le rôle comparé du mélange racémique et des L+ aspartates	56
— Forme utilisée	59
— Résultats	59
sur la contraction cardiaque	59
sur l'anoxie et l'électrocardiogramme du cœur isolé	59
CHAPITRE III — Contribution à l'étude de quelques applications en clinique cardiologique ..	63
I — Action des aspartates sur les signes électrocardiographiques de l'infarctus du myocarde à propos de 5 observations	65
II — Place des aspartates dans la thérapeutique de l'infarctus du myocarde à propos d'une série de 20 cas traités par aspartates et d'une série témoin de 25 cas	78
1 — Modalité de traitement	79
2 — Etablissement des résultats	80
3 — Résultats	81
— Action sur la douleur	81
— Action sur l'état de choc	81
— Action sur les perturbations E.C.G.	81
— Evolution des signes biologiques	81
— Prévention des complications	86
— Diminution des séquelles	86

CHAPITRE IV — Conclusions et mécanismes d'action des aspartates	89
I — Conclusion de l'étude expérimentale	91
1 — Action sur la contraction cardiaque et la résistance du cœur à l'anoxie	91
2 — Action sur l'électrocardiogramme de cobaye	92
II — Conclusion de l'étude clinique	92
III — Mécanisme d'action des Aspartates	93
1 — Les aspartates entrent-ils dans une réaction de désamination	94
2 — Les aspartates entrent-ils dans une réaction de transamination ?	93
3 — Les aspartates entrent dans une réaction de désamination ?	94
BIBLIOGRAPHIE	97



